

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

To:

Commissioner  
US Department of Commerce  
United States Patent and Trademark  
Office, PCT  
2011 South Clark Place Room  
CP2/5C24  
Arlington, VA 22202  
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

in its capacity as elected Office

Date of mailing:

15 March 2001 (15.03.01)

International application No.:

PCT/JP00/05561

Applicant's or agent's file reference:

PH-1007-PCT

International filing date:

18 August 2000 (18.08.00)

Priority date:

03 September 1999 (03.09.99)

Applicant:

MATSUBARA, Koki et al

1. The designated Office is hereby notified of its election made:



in the demand filed with the International preliminary Examining Authority on:

18 August 2000 (18.08.00)



in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:

2. The election ☒ was



was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

The International Bureau of WIPO  
34, chemin des Colombettes  
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

Authorized officer:

J. Zahra

Telephone No.: (41-22) 338.83.38



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/05561

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
Int.Cl<sup>7</sup> C07D209/88, C07D303/08, 301/26, 307/91, 333/76, C07C45/63, 49/80,  
205/26 // C07M7:00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
Int.Cl<sup>7</sup> C07D209/88, C07D303/08, 301/26, 307/91, 333/76, C07C45/63, 49/80,  
205/26 // C07M7:00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CAPLUS, REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	WO, 99/01431, A1 (ASAHI KASEI KOGYO KABUSIKI KAISHA), 14 January, 1999 (14.01.99), & AU, 9880334, A & EP, 997458, A1 & NO, 996453, A	1-8 9-12
EX	WO, 00/58287, A1 (ASAHI KASEI KOGYO KABUSIKI KAISHA), 05 October, 2000 (05.10.00) (Family: none)	8
EA	WO, 00/35890, A1 (ASAHI KASEI KOGYO KABUSIKI KAISHA), 22 June, 2000 (22.06.00) (Family: none)	1
X	WO, 97/25311, A1 (ASAHI KASEI KOGYO KABUSIKI KAISHA), 17 July, 1997 (17.07.97), & JP, 9-249623, A & JP, 2000-239255, A & CA, 2242351, A & AU, 9711708, A & EP, 882707, A1 & CN, 1209119, A & NO, 9803197, A & US, 6037362, A	1-8
X	FR, 2515177, A (LABORATOIRE L.LAFON), 29 April, 1983 (29.04.83), p.6 (Family: none)	4

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:  
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance  
"E" earlier document but published on or after the international filing date  
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)  
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means  
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention  
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone  
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art  
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
19 October, 2000 (19.10.00)

Date of mailing of the international search report  
31 October, 2000 (31.10.00)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.



2025

100

100

100

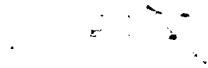
## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/05561

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP, 30030, A1 (CIBA-GEIGY A.-G.), 10 June, 1981 (10.06.81), especially, EX.2 & DD, 202692, A & FI, 8003732, A & GB, 2065645, A & CA, 1146575, A & DK, 8005164, A & NO, 8003653, A & AU, 8065033, A & ZA, 8007545, A & JP, 56-92844, A & ES, 497444, A & ES, 507980, A & ES, 507981, A & ES, 507982, A & ES, 507983, A	5
X	PASARIBU S.J. et al., "Synthesis of phenethanolamine derivatives with potential $\beta$ -adrenergic antagonistic activity", Aust. J. Chem., (1975), 28(5), pp.1023-30, especially, p.1028	6
X	EP, 73516, A1 (BASF A.-G.), 02 October, 1996 (02.10.96) & DE, 19511861, A & CA, 2172014, A & US, 5710341, A & CN, 1142483, A & JP, 8-277240, A	10,11
X	EP, 431943, A2 (MERK AND CO., INC.), 12 June, 1991 (12.06.91), especially, Ex.423 & CA, 2031633, A & FI, 9006045, A & NO, 9005306, A & AU, 9067873, A & CN, 1053613, A & ZA, 9009836, A & JP, 4-217960, A & US, 5206240, A & AU, 9463297, A & CN, 1110685, A & US, 5633247, A	10,11
X	CHEMICAL ABSTRACTS, VOL.54, column 13041, Par. b-f (RN=13425-36-0)	5



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/05561

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
  
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
  
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

The inventions of claims 1 and 9 relate to processes for the preparation of compounds represented by formula (1) in claim 1; those of claims 4 to 8 relate to intermediates to be used in the process set forth in claim 1; and those of claims 2 and 3 relate to processes for the preparation of the intermediates, while the inventions of claims 10 to 12 relate to processes which each correspond only to part of the steps constituting the process set forth in claim 8, and the objective compounds of the processes of claims 10 to 12 and the compounds used in the processes thereof are different from those as set forth in claims 1 to 9. Such being the case, the inventions of claims 10 to 12 are not considered as having a special technical feature in common with the inventions of claims 1 to 9.

As described above, this application contains two inventions, i.e., claims 1 to 9 and claims 10 to 12.

1. ☒ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
  
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
  
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
  
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐  
☐

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

No protest accompanied the payment of additional search fees.





7-  
Translation

10/070,249

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

RECEIVED

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

JUN 07 2002

(PCT Article 36 and Rule 70)

TECH CENTER 1600/2900

Applicant's or agent's file reference PH-1007-PCT	<b>FOR FURTHER ACTION</b> See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/JP00/05561	International filing date (day/month/year) 18 August 2000 (18.08.00)	Priority date (day/month/year) 03 September 1999 (03.09.99)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D 209/88, 303/08, 301/26, 307/91, 333/76, C07C 45/63, 49/80, 205/26 // C07M 7:00		
Applicant ASAHI KASEI KABUSHIKI KAISHA		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of 7 sheets, including this cover sheet.  
☒ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of 7 sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☒ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 18 August 2000 (18.08.00)	Date of completion of this report 24 July 2001 (24.07.2001)
Name and mailing address of the IPEA/JP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.



# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP00/05561

## I. Basis of the report

### 1. With regard to the elements of the international application:\*

- ☐ the international application as originally filed
- ☒ the description:  
 pages 1-60, as originally filed  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☒ the claims:  
 pages 1,3,7-12, as originally filed  
 pages \_\_\_\_\_, as amended (together with any statement under Article 19  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
 pages 2,13,14, filed with the letter of 26 February 2001 (26.02.2001)
- ☐ the drawings:  
 pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the sequence listing part of the description:  
 pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_

### 2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language \_\_\_\_\_ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

### 3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

### 4. ☒ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages \_\_\_\_\_
- ☒ the claims, Nos. 4-6
- ☐ the drawings, sheets/fig \_\_\_\_\_

### 5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).\*\*

\* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

\*\* Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.



# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP00/05561

## IV. Lack of unity of invention

1. In response to the invitation to restrict or pay additional fees the applicant has:

- ☐ restricted the claims.
- ☒ paid additional fees.
- ☐ paid additional fees under protest.
- ☐ neither restricted nor paid additional fees.

2. ☐ This Authority found that the requirement of unity of invention is not complied with and chose, according to Rule 68.1, not to invite the applicant to restrict or pay additional fees.

3. This Authority considers that the requirement of unity of invention in accordance with Rules 13.1, 13.2 and 13.3 is

- ☐ complied with.
- ☒ not complied with for the following reasons:

See supplemental sheet for continuation of Box IV. 3.

4. Consequently, the following parts of the international application were the subject of international preliminary examination in establishing this report:

- ☒ all parts.
- ☐ the parts relating to claims Nos. \_\_\_\_\_



**INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT**

International application No.

PCT/JP 00/05561

**Supplemental Box**

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: IV. 3.

The inventions set forth in Claims 1, 9 and 13 are inventions of processes for producing compounds defined by Formula (1) in Claim 1; the inventions set forth in Claims 7, 8 and 14 are inventions of compounds used as intermediates in the production process disclosed in Claim 1; and the inventions set forth in Claims 2 and 3 are inventions of processes for producing said intermediate compounds. The production processes described in Claims 10-12, on the other hand, are merely steps forming part of the production process described in Claim 8, and the target compounds and compounds used in the production processes differ from those described in Claims 1-3, 7-9, 13 and 14. Therefore, the inventions set forth in Claims 10-12 do not have a special technical feature in common with the inventions set forth in Claims 1-3, 7-9, 13 and 14, and the present application does not fulfil the condition of unity.

The present application thus embraces two groups of inventions, set forth in Claims 1-3, 7-9, 13 and 14, and in Claims 10-12, respectively.





## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP 00/05561

**V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement****1. Statement**

Novelty (N)	Claims	2, 7-13	YES
	Claims	1, 3, 14	NO
Inventive step (IS)	Claims	9	YES
	Claims	1-3, 7, 8, 10-14	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-3, 7-14	YES
	Claims		NO

**2. Citations and explanations**

Document 1: WO, 99/01431, A1  
Document 2: WO, 97/25311, A1  
Document 3: FR, 2515177, A  
Document 4: EP, 30030, A1  
Document 5: Aust. J. Chem. (1975), 28 (5), pp. 1023-30;  
especially p. 1028  
Document 6: EP, 73516, A1  
Document 7: EP, 431943, A2  
Document 8: Chemical Abstracts, Vol. 54, 13041,  
paragraphs b-f (RN 13425-36-0)  
Document 9: WO, 97/20789, A1 & JP, 9-157196, A & JP, 10-  
130289, A & JP, 9-157228, A

**Explanation**

Documents 1 and 2 disclose the production processes described in Claims 1 and 3; therefore, Claims 1 and 3 are not novel and do not involve an inventive step.

Documents 1-8 above do not disclose the invention set forth in Claim 2; therefore, said invention is novel. However, Documents 1 and 2 disclose a process for producing a compound of Formula (6) by asymmetric reduction of a compound of Formula (7), and use of a complex of a metal such as ruthenium or rhodium in asymmetric reduction is also known, as disclosed in newly



cited Document 9; therefore, the invention set forth in Claim 2 could be deduced easily by a person skilled in the art and said invention does not involve an inventive step.

Documents 1-8 do not disclose compounds described in Claim 7 or 8; therefore, the inventions set forth in Claims 7 and 8 are novel. However, Documents 1 and 2 disclose compounds described in Claims 7 and 8 wherein the nitrogen atom is not protected, and protection of reactive groups such as amino groups is a conventional technical means commonly adopted when carrying out chemical reactions, so that preparation of compounds described in Claims 7 and 8 does not require special inventive skill. Therefore, the inventions set forth in Claims 7 and 8 do not involve an inventive step.

The invention set forth in Claim 9 is not disclosed or suggested in Documents 1-8, and is novel and involves an inventive step.

The inventions set forth in Claims 10-12 are not disclosed in Documents 1-8; therefore, these inventions are novel. However, Documents 6 and 7 disclose chlorination of acetylbenzene and other compounds by sulphuryl chloride, and hydrocarbon solvents are used as reaction solvents for various reactions; therefore, a person skilled in the art could easily conceive of the inventions set forth in Claims 10-12 and said inventions do not involve an inventive step.

The invention set forth in Claim 13 is not disclosed in Documents 1-8; therefore, said invention is novel. However, as mentioned above, a person skilled in the art could easily conceive of protecting the amino group, and hence a person skilled in the art could deduce the invention set forth in Claim 13 easily from the inventions disclosed in Documents 1 and 2. Therefore, the invention set forth in Claim 13 does not involve an inventive step.

Document 8 discloses compounds described in Claim



14, but without specifying optical activity. However, since there is an asymmetric carbon present in said compounds it is obvious that optical isomers exist, and these can be separated by conventional optical resolution, so there is substantially no difference between the two inventions. Therefore, the invention set forth in Claim 14 is not novel. Moreover, Documents 1-3 disclose compounds which differ from the compounds described in Claim 14 in the halogen constituting substituent group B; however, substitution of halogens with other halogens is conventional practice within the chemical field, so that preparation of compounds described in Claim 14 does not require special inventive skill. Therefore, the invention set forth in Claim 14 does not involve an inventive step.



PCT

国際予備審査報告

(法第12条、法施行規則第56条)  
[PCT36条及びPCT規則70]

REC'D 03 AUG 2001

WIPO

2001

出願人又は代理人 の書類記号 PH-1007-PCT	今後の手続きについては、国際予備審査報告の送付通知（様式PCT/ IPEA/416）を参照すること。		
国際出願番号 PCT/JP00/05561	国際出願日 (日.月.年) 18.08.00	優先日 (日.月.年) 03.09.99	
国際特許分類 (IPC) Int. Cl' C07D209/88, 303/08, 301/26, 307/91, 333/76, C07C45/63, 49/80, 205/26 // C07M7:00			
出願人 (氏名又は名称) 旭化成株式会社			

1. 国際予備審査機関が作成したこの国際予備審査報告を法施行規則第57条 (PCT36条) の規定に従い送付する。

2. この国際予備審査報告は、この表紙を含めて全部で 5 ページからなる。

☒ この国際予備審査報告には、附属書類、つまり補正されて、この報告の基礎とされた及び/又はこの国際予備審査機関に対してした訂正を含む明細書、請求の範囲及び/又は図面も添付されている。  
(PCT規則70.16及びPCT実施細則第607号参照)  
この附属書類は、全部で 7 ページである。

RECEIVED

APR 10 2003

TECH CENTER 1600/2900

3. この国際予備審査報告は、次の内容を含む。

I ☒ 国際予備審査報告の基礎II ☐ 優先権III ☐ 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成IV ☒ 発明の単一性の欠如V ☒ PCT35条(2)に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明VI ☐ ある種の引用文献VII ☐ 国際出願の不備VIII ☐ 国際出願に対する意見

国際予備審査の請求書を受理した日 18.08.00	国際予備審査報告を作成した日 24.07.01		
名称及びあて先 日本国特許庁 (IPEA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員)	4P	9159
	富永 保 印		
電話番号 03-3581-1101 内線 3490			

## I. 国際予備審査報告の基礎

1. この国際予備審査報告は下記の出願書類に基づいて作成された。(法第6条(PCT14条)の規定に基づく命令に  
 応答するために提出された差し替え用紙は、この報告書において「出願時」とし、本報告書には添付しない。  
 PCT規則70.16, 70.17)

☐ 出願時の国際出願書類

☒ 明細書 第 1-60 ページ、 出願時に提出されたもの  
 明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
 明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ、 \_\_\_\_\_ 付の書簡と共に提出されたもの

☒ 請求の範囲 第 1, 3, 7-12 項、 出願時に提出されたもの  
 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項、 PCT19条の規定に基づき補正されたもの  
 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
 請求の範囲 第 2, 13, 14 項、 26.02.01 付の書簡と共に提出されたもの

☐ 図面 第 \_\_\_\_\_ ページ/図、 出願時に提出されたもの  
 図面 第 \_\_\_\_\_ ページ/図、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
 図面 第 \_\_\_\_\_ ページ/図、 \_\_\_\_\_ 付の書簡と共に提出されたもの

☐ 明細書の配列表の部分 第 \_\_\_\_\_ ページ、 出願時に提出されたもの  
 明細書の配列表の部分 第 \_\_\_\_\_ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
 明細書の配列表の部分 第 \_\_\_\_\_ ページ、 \_\_\_\_\_ 付の書簡と共に提出されたもの

2. 上記の出願書類の言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願の言語である。

上記の書類は、下記の言語である \_\_\_\_\_ 語である。

- ☐ 国際調査のために提出されたPCT規則23.1(b)にいう翻訳文の言語  
☐ PCT規則48.3(b)にいう国際公開の言語  
☐ 国際予備審査のために提出されたPCT規則55.2または55.3にいう翻訳文の言語

3. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際予備審査報告を行った。

- ☐ この国際出願に含まれる書面による配列表  
☐ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表  
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出された書面による配列表  
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表  
☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった  
☐ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記載した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

4. 補正により、下記の書類が削除された。

☐ 明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ  
☒ 請求の範囲 第 4-6 項  
☐ 図面 図面の第 \_\_\_\_\_ ページ/図

5. ☐ この国際予備審査報告は、補充欄に示したように、補正が出願時における開示の範囲を越えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。(PCT規則70.2(c) この補正を含む差し替え用紙は上記1.における判断の際に考慮しなければならず、本報告に添付する。)



## IV. 発明の単一性の欠如

1. 請求の範囲の減縮又は追加手数料の納付の求めに対して、出願人は、

- ☐ 請求の範囲を減縮した。
- ☒ 追加手数料を納付した。
- ☐ 追加手数料の納付と共に異議を申立てた。
- ☐ 請求の範囲の減縮も、追加手数料の納付もしなかった。

2. ☐ 国際予備審査機関は、次の理由により発明の単一性の要件を満たしていないと判断したが、PCT規則68.1の規定に従い、請求の範囲の減縮及び追加手数料の納付を出願人に求めないこととした。

3. 国際予備審査機関は、PCT規則13.1、13.2及び13.3に規定する発明の単一性を次のように判断する。

- ☐ 満足する。
- ☒ 以下の理由により満足しない。

請求の範囲1、9、13に記載された発明は、請求の範囲1に式(1)として記載された化合物の製造方法、請求の範囲7、8、14に記載された発明は、請求の範囲1に記載された製造方法に用いる中間体化合物、請求の範囲2、3に記載された発明は、該中間体化合物の製造方法の発明である一方、請求の範囲10-12に記載された製造方法は、請求の範囲8に記載された製造方法の一部の工程にすぎず、目的化合物、製造方法に用いられる化合物は、いずれも請求の範囲1-3、7-9、13、14に記載されたものとは異なるから、請求の範囲10-12に記載された発明が、請求の範囲1-3、7-9、13、14に記載された発明と、特別の技術的特徴を共有するものではなく、本出願は単一性を有しない。  
本出願には請求の範囲1-3、7-9、13、14と同10-12に記載された2つの発明が包含される。

4. したがって、この国際予備審査報告書を作成するに際して、国際出願の次の部分を、国際予備審査の対象にした。

- ☒ すべての部分
- ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ に関する部分

## V. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第12条(PCT35条(2))に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

## 1. 見解

新規性(N)	請求の範囲	2, 7-13	有
	請求の範囲	1, 3, 14	無
進歩性(IS)	請求の範囲	9	有
	請求の範囲	1-3, 7, 8, 10-14	無
産業上の利用可能性(IA)	請求の範囲	1-3, 7-14	有
	請求の範囲		無

## 2. 文献及び説明(PCT規則70.7)

文献1: WO, 99/01431, A1  
 文献2: WO, 97/25311, A1  
 文献3: FR, 2515177, A  
 文献4: EP, 30030, A1  
 文献5: Aust. J. Chem., (1975), 28(5), p. 1023-30, 特にp. 1028  
 文献6: EP, 73516, A1  
 文献7: EP, 431943, A2  
 文献8: CHEMICAL ABSTRACTS, VOL. 54, 13041欄, b-f段 (RN=13425-36-0)  
 文献9: WO, 97/20789, A1 &  
           JP, 9-157196, A & JP. 10-130289, A &  
           JP, 9-157228, A

## 説明:

国際調査報告で引用された上記文献1, 2には、請求の範囲1, 3に記載された製造方法が記載されているから、請求の範囲1, 3は新規性・進歩性を有しない。

上記文献1-8には、請求の範囲2に記載された発明は記載されていないから、当該発明は新規性を有する。しかしながら、上記文献1, 2には式(7)の化合物を不斉還元して式(6)の化合物を製造する方法が記載されており、不斉還元の際してルテニウム、ロジウム等の錯体を用いることも、新たに引用する上記文献9にも記載されるように公知であるから、請求の範囲2に記載された発明とすることは当業者が容易に行うことであり、当該発明は進歩性を有しない。

上記文献1-8には、請求の範囲7, 8に記載された化合物は記載されていないから、請求の範囲7, 8に記載された発明は新規性を有する。しかしながら、上記文献1, 2には請求の範囲7, 8に記載された化合物の窒素原子が保護されていないものが記載されており、さらに、類似する化合物において、当該窒素原子が保護されているものが記載されており、一般に、化学反応を行う際に、アミノ基等の反応性の基を保護することは通常採用されている技術的手段であるから、請求の範囲7, 8に記載された化合物とすることに格別の創意を要したものと認められない。したがって、請求の範囲7, 8に記載された発明は進歩性を有しない。

請求の範囲9に記載された発明は上記文献1-8には記載も示唆もされていないから当該発明は新規性・進歩性を有する。

請求の範囲10-12に記載された発明は、上記文献1-8には記載されていないからこれら発明は新規性を有する。

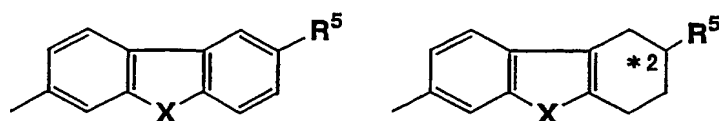
補充欄 (いずれかの欄の大きさが足りない場合に使用すること)

## 第 V 欄の続き

しかしながら、上記文献6, 7には、アセチルベンゼン等を塩化スルフリルで塩素化することが記載されており、反応溶媒として炭化水素系のものを用いることは種々の反応で行われていることであるから、請求の範囲10-12に記載された発明とすることは当業者が容易に行うことであり、当該発明は進歩性を有しない。

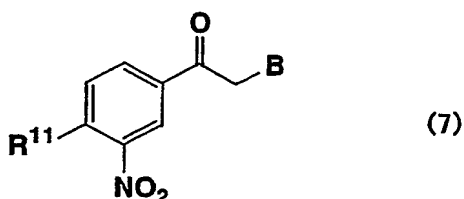
請求の範囲13に記載された発明は上記文献1-8には記載されていないから、当該発明は新規性を有する。しかしながら、上述のように、アミノ基を保護することは当業者が容易に行うことであるから、上記文献1, 2に記載された発明に基づいて請求の範囲13に記載された発明とすることは当業者が容易に行うことである。したがって、請求の範囲13に記載された発明は進歩性を有しない。

上記文献8には、請求の範囲14に記載された化合物において光学活性が特定されていないものが記載されている。そして、当該化合物に不斉炭素が存在することから、光学異性体が存在することは自明であり、その分離も通常の光学分割法で可能であると認められるから、実質上、両者に差異はない。したがって、請求の範囲14に記載された発明は新規性を有しない。また、上記文献1-3には、請求の範囲14に記載された化合物と、置換基Bのハロゲンの種類が異なるものが記載されているが、通常、ハロゲンを異なるハロゲンと置き換えてみることは、化学分野では常套手段であり、請求の範囲14に記載された化合物とすることに格別の創意を要したものとは認められない。したがって、請求の範囲14に記載された発明は進歩性を有しない。

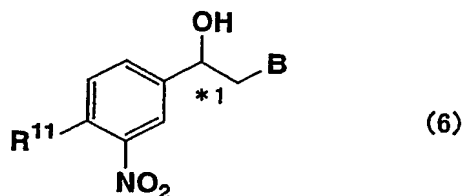


(式中、XはNH、OまたはSのいずれかを示し、 $R^5$ は、水素原子、水酸基、アミノ基またはアセチルアミノ基を示す。\*2は $R^5$ が水素原子でないときに不斉炭素原子を示す。)のいずれかを示す。]で表される化合物を生成せしめることを特徴とする、一般式(1)で表される化合物の製造方法。

## 2. (補正後) 一般式(7)

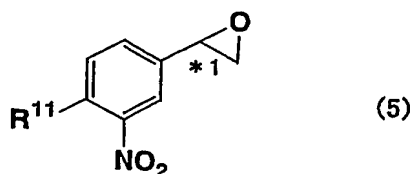


[式中、 $R^{11}$ は、水素原子、ハロゲン原子、または保護化された水酸基を示し、Bは、塩素原子または臭素原子を示す。]で表される化合物を、水素供与体とともに不斉還元触媒を用いて不斉還元することを特徴とし、該不斉還元触媒は、金属錯体と配位子とから予め調製されるか、または反応系内で金属錯体と配位子とから調製され、該金属錯体は、 $MX_mLn$  (ここで、Mは、ルテニウムまたはロジウムの遷移金属であり、Xは水素、ハロゲン原子、カルボキシ基、ヒドロキシ基、アルコキシ基等を示し、Lは芳香族化合物またはオレフィン化合物等の中性配位子を示す。m、nは整数を示す。)で表される遷移金属錯体であり、該配位子は光学活性アミン化合物であることを特徴とする、一般式(6)

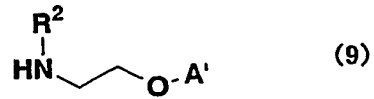


[式中、 $R^{11}$ およびBは、前記とそれぞれ同じ意味を有する。但し、\*1は不斉炭素原子を示す。]のハロヒドリンのいずれか一方の光学異性体の製造方法。

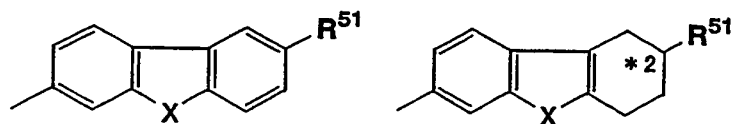
## 3. 一般式(5)



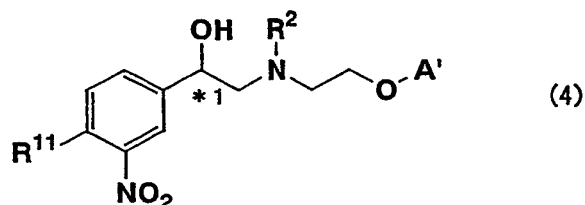
[式中、 $R^{11}$ は、水素原子、ハロゲン原子、または保護化された水酸基を示す。但し、\*  
1は不斉炭素原子を示す。] で表されるエポキシ体と一般式(9)



[式中、 $R^2$ は、アミノ基の保護基を示し、 $A'$ は、下記置換基



(式中、 $X$ は、 $NH$ 、 $O$ または $S$ を示し、 $R^{51}$ は、水素原子、保護基で保護された水酸基、保護基で保護されたアミノ基またはアセチルアミノ基を示す。 $*2$ は $R^{51}$ が水素原子でないときに不斉炭素原子を示す。)のいずれかを示す。]で表される化合物とを反応させ、一般式(4)



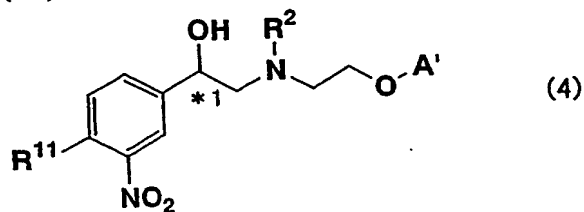
[式中、 $R^{11}$ 、 $R^2$ 、 $A'$ および $*1$ は、前記とそれぞれ同じ意味を有する。]で表される化合物を生成せしめることを特徴とする、一般式(4)で表される化合物の製造方法。

4. (削除)

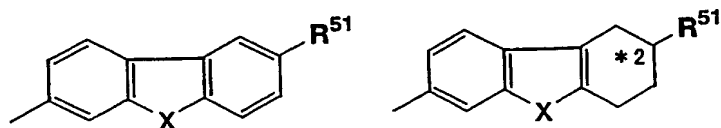
5. (削除)

6. (削除)

7. 一般式 (4)

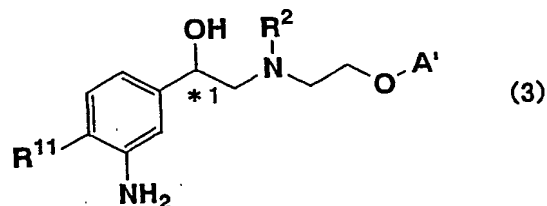


[式中、 $R^{11}$ は、水素原子、ハロゲン原子、または保護化された水酸基を示し、 $R^2$ は、アミノ基の保護基を示す。但し、\*1は不斉炭素原子を示す。 $A'$ は、下記置換基

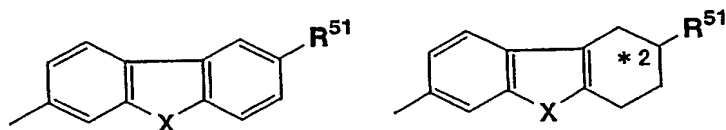


(式中、Xは、NH、OまたはSを示し、 $R^{51}$ は、水素原子、保護基で保護された水酸基、保護基で保護されたアミノ基またはアセチルアミノ基を示す。\*2は $R^{51}$ が水素原子でないときに不斉炭素原子を示す。)で表される化合物またはその塩。

8. 一般式 (3)

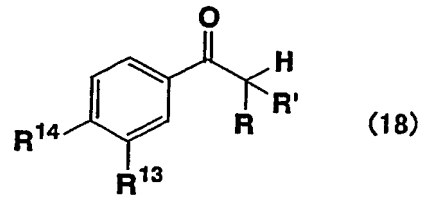


[式中、 $R^{11}$ は、水素原子、ハロゲン原子、または保護化された水酸基を示し、 $R^2$ は、アミノ基の保護基を示す。但し、\*1は不斉炭素原子を示す。 $A'$ は、下記置換基

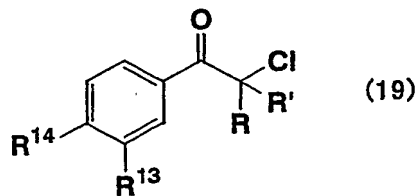


(式中、Xは、NH、OまたはSを示し、 $R^{51}$ は、水素原子、保護基で保護された水酸基、

11. 一般式 (18)



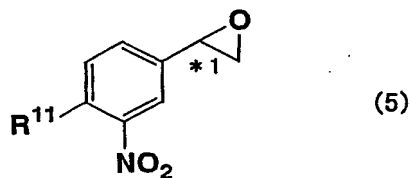
[式中、 $R^{14}$ は水素原子またはハロゲン原子を示し、 $R^{13}$ はニトロを示し、 $R$ 、 $R'$ は、それぞれ水素原子を示す。]で表される化合物をエーテル系溶媒中塩化スルフリルで塩素化することを特徴とする、一般式 (19)



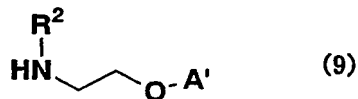
[式中、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R$ および $R'$ は、前記とそれぞれ同じ意味を有する。]で表される $\alpha$ -クロロアセトフェノン誘導体の製造方法。

12. 使用するエーテル系溶媒が、ジイソプロピルエーテルまたはメチル tert-ブチルエーテルである請求項10または請求項11に記載の方法。

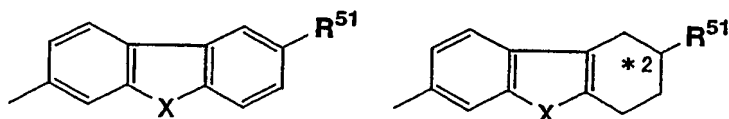
13. (追加) 一般式 (5)



[式中、 $R^{11}$ は、水素原子、ハロゲン原子、または保護化された水酸基を示す。但し、\*1は不斉炭素原子を示す。]で表されるエポキシ体と、一般式 (9)



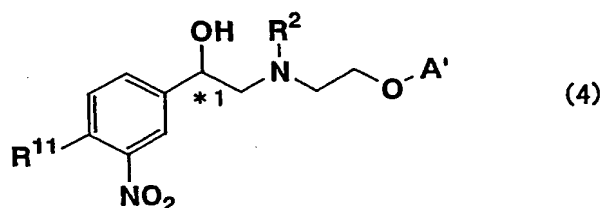
[式中、 $R^2$ は、アミノ基の保護基を示し、 $A'$ は、下記置換基



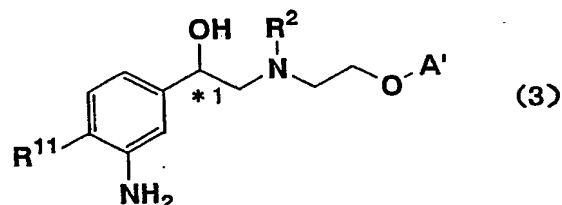
(式中、 $X$ は、 $NH$ 、 $O$ または $S$ を示し、 $R^{51}$ は、水素原子、保護基で保護された水酸



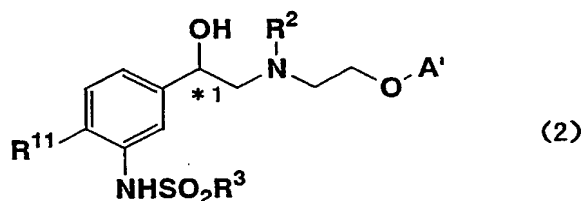
基、保護基で保護されたアミノ基またはアセチルアミノ基を示す。\*2はR<sup>51</sup>が水素原子でないときに不斉炭素原子を示す。)のいずれかを示す。]で表される化合物とを反応させ、一般式(4)



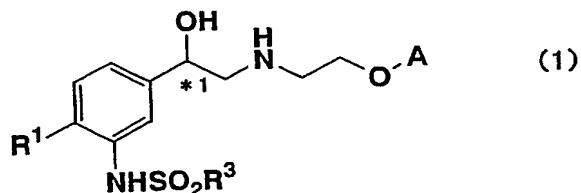
[式中、R<sup>11</sup>、R<sup>2</sup>、A' および\*1は、前記とそれぞれ同じ意味を有する。]で表されるアミノアルコールを生成せしめて、さらにニトロ基を還元して、一般式(3)



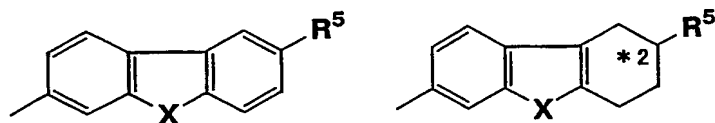
[式中、R<sup>11</sup>、R<sup>2</sup>、A' および\*1は、前記とそれぞれ同じ意味を有する。]で表されるアニリン誘導体を生成せしめて、該アニリン誘導体とスルホン化剤とを反応させて、一般式(2)



[式中、R<sup>3</sup>は、低級アルキル基またはベンジル基を示し、R<sup>11</sup>、R<sup>2</sup>、A' および\*1は、前記とそれぞれ同じ意味を有する。]で表されるアミノアルコールを生成せしめて、さらに一括または段階的に保護基を脱保護することにより、一般式(1)

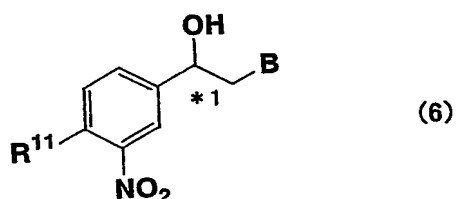


[式中、R<sup>1</sup>は、水素原子、ハロゲン原子、または水酸基を示す。R<sup>3</sup>および\*1は、前記とそれぞれ同じ意味を有する。Aは下記置換基



(式中、XはNH、OまたはSのいずれかを示し、 $R^5$ は、水素原子、水酸基、アミノ基またはアセチルアミノ基を示す。\*2は $R^5$ が水素原子でないときに不斉炭素原子を示す。)のいずれかを示す。]で表される化合物を生成せしめることを特徴とする、一般式(1)で表される化合物の製造方法。

14. (追加) 一般式(6)



[式中、 $R^{11}$ は、水素原子、ハロゲン原子、または保護化された水酸基を示し、Bは、塩素原子を示す。但し、\*1は不斉炭素原子を示す。]で表される化合物のいずれか一方の光学異性体。

RECEIVED

REC'D 03 MAR 2003

WIPO TECH CENTER 1600/2900

PCT

国際予備審査報告

(法第12条、法施行規則第56条)  
(PCT36条及びPCT規則70)

出願人又は代理人 の書類記号 PH-1007-PCT	今後の手続きについては、国際予備審査報告の送付通知（様式PCT/ IPEA/416）を参照すること。	
国際出願番号 PCT/JPO0/05561	国際出願日 (日.月.年) 18.08.00	優先日 (日.月.年) 03.09.99
国際特許分類 (IPC) Int. Cl <sup>7</sup> C07D209/88, 303/08, 301/26, 307/91, 333/76, C07C45/63, 49/80, 205/26 // C07M7:00		
出願人 (氏名又は名称) 旭化成株式会社		

1. 国際予備審査機関が作成したこの国際予備審査報告を法施行規則第57条 (PCT36条) の規定に従い送付する。
2. この国際予備審査報告は、この表紙を含めて全部で 5 ページからなる。
- ☒ この国際予備審査報告には、附属書類、つまり補正されて、この報告の基礎とされた及び/又はこの国際予備審査機関に対してした訂正を含む明細書、請求の範囲及び/又は図面も添付されている。  
(PCT規則70.16及びPCT実施細則第607号参照)  
この附属書類は、全部で 7 ページである。
3. この国際予備審査報告は、次の内容を含む。
- I ☒ 国際予備審査報告の基礎
- II ☐ 優先権
- III ☐ 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成
- IV ☒ 発明の単一性の欠如
- V ☒ PCT35条(2)に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明
- VI ☐ ある種の引用文献
- VII ☐ 国際出願の不備
- VIII ☐ 国際出願に対する意見

国際予備審査の請求書を受理した日 18.08.00	国際予備審査報告を作成した日 24.07.01	
名称及びあて先 日本国特許庁 (IPEA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員)	4 P 9159
	富永 保 印	
電話番号 03-3581-1101 内線 3490		

## I. 国際予備審査報告の基礎

1. この国際予備審査報告は下記の出願書類に基づいて作成された。(法第6条(PCT14条)の規定に基づく命令に  
 応答するために提出された差し替え用紙は、この報告書において「出願時」とし、本報告書には添付しない。  
 PCT規則70.16, 70.17)

☐ 出願時の国際出願書類

☒ 明細書 第 1-60 ページ、 出願時に提出されたもの  
 明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
 明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ、 \_\_\_\_\_ 付の書簡と共に提出されたもの

☒ 請求の範囲 第 1, 3, 7-12 項、 出願時に提出されたもの  
 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項、 PCT19条の規定に基づき補正されたもの  
 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
 請求の範囲 第 2, 13, 14 項、 26.02.01 付の書簡と共に提出されたもの

☐ 図面 第 \_\_\_\_\_ ページ/図、 出願時に提出されたもの  
 図面 第 \_\_\_\_\_ ページ/図、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
 図面 第 \_\_\_\_\_ ページ/図、 \_\_\_\_\_ 付の書簡と共に提出されたもの

☐ 明細書の配列表の部分 第 \_\_\_\_\_ ページ、 出願時に提出されたもの  
 明細書の配列表の部分 第 \_\_\_\_\_ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
 明細書の配列表の部分 第 \_\_\_\_\_ ページ、 \_\_\_\_\_ 付の書簡と共に提出されたもの

2. 上記の出願書類の言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願の言語である。

上記の書類は、下記の言語である \_\_\_\_\_ 語である。

- ☐ 国際調査のために提出されたPCT規則23.1(b)にいう翻訳文の言語  
☐ PCT規則48.3(b)にいう国際公開の言語  
☐ 国際予備審査のために提出されたPCT規則55.2または55.3にいう翻訳文の言語

3. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際予備審査報告を行った。

- ☐ この国際出願に含まれる書面による配列表  
☐ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表  
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出された書面による配列表  
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表  
☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった  
☐ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記載した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

4. 補正により、下記の書類が削除された。

☐ 明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ  
☒ 請求の範囲 第 4-6 項  
☐ 図面 図面の第 \_\_\_\_\_ ページ/図

5. ☐ この国際予備審査報告は、補充欄に示したように、補正が出願時における開示の範囲を越えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。(PCT規則70.2(c) この補正を含む差し替え用紙は上記1.における判断の際に考慮しなければならない、本報告に添付する。)

## IV. 発明の単一性の欠如

1. 請求の範囲の減縮又は追加手数料の納付の求めに対して、出願人は、

- ☐ 請求の範囲を減縮した。
- ☒ 追加手数料を納付した。
- ☐ 追加手数料の納付と共に異議を申立てた。
- ☐ 請求の範囲の減縮も、追加手数料の納付もしなかった。

2. ☐ 国際予備審査機関は、次の理由により発明の単一性の要件を満たしていないと判断したが、PCT規則68.1の規定に従い、請求の範囲の減縮及び追加手数料の納付を出願人に求めないこととした。

3. 国際予備審査機関は、PCT規則13.1、13.2及び13.3に規定する発明の単一性を次のように判断する。

- ☐ 満足する。
- ☒ 以下の理由により満足しない。

請求の範囲1、9、13に記載された発明は、請求の範囲1に式(1)として記載された化合物の製造方法、請求の範囲7、8、14に記載された発明は、請求の範囲1に記載された製造方法に用いる中間体化合物、請求の範囲2、3に記載された発明は、該中間体化合物の製造方法の発明である一方、請求の範囲10-12に記載された製造方法は、請求の範囲8に記載された製造方法の一部の工程にすぎず、目的化合物、製造方法に用いられる化合物は、いずれも請求の範囲1-3、7-9、13、14に記載されたものとは異なるから、請求の範囲10-12に記載された発明が、請求の範囲1-3、7-9、13、14に記載された発明と、特別の技術的特徴を共有するものではなく、本出願は単一性を有しない。  
本出願には請求の範囲1-3、7-9、13、14と同10-12に記載された2つの発明が包含される。

4. したがって、この国際予備審査報告書を作成するに際して、国際出願の次の部分を、国際予備審査の対象にした。

- ☒ すべての部分
- ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ に関する部分

## V. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第12条(PCT35条(2))に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

## 1. 見解

## 新規性(N)

請求の範囲	2, 7-13	有
請求の範囲	1, 3, 14	無

## 進歩性(IS)

請求の範囲	9	有
請求の範囲	1-3, 7, 8, 10-14	無

## 産業上の利用可能性(IA)

請求の範囲	1-3, 7-14	有
請求の範囲		無

## 2. 文献及び説明(PCT規則70.7)

- 文献1: WO, 99/01431, A1  
 文献2: WO, 97/25311, A1  
 文献3: FR, 2515177, A  
 文献4: EP, 30030, A1  
 文献5: Aust. J. Chem., (1975), 28(5), p. 1023-30, 特にp. 1028  
 文献6: EP, 73516, A1  
 文献7: EP, 431943, A2  
 文献8: CHEMICAL ABSTRACTS, VOL. 54, 13041欄, b-f段 (RN=13425-36-0)  
 文献9: WO, 97/20789, A1 &  
           JP, 9-157196, A & JP. 10-130289, A &  
           JP, 9-157228, A

## 説明:

国際調査報告で引用された上記文献1, 2には、請求の範囲1, 3に記載された製造方法が記載されているから、請求の範囲1, 3は新規性・進歩性を有しない。

上記文献1-8には、請求の範囲2に記載された発明は記載されていないから、当該発明は新規性を有する。しかしながら、上記文献1, 2には式(7)の化合物を不斉還元して式(6)の化合物を製造する方法が記載されており、不斉還元の際してルテニウム、ロジウム等の錯体を用いることも、新たに引用する上記文献9にも記載されるように公知であるから、請求の範囲2に記載された発明とすることは当業者が容易に行うことであり、当該発明は進歩性を有しない。

上記文献1-8には、請求の範囲7, 8に記載された化合物は記載されていないから、請求の範囲7, 8に記載された発明は新規性を有する。しかしながら、上記文献1, 2には請求の範囲7, 8に記載された化合物の窒素原子が保護されていないものが記載されており、さらに、類似する化合物において、当該窒素原子が保護されているものが記載されており、一般に、化学反応を行う際に、アミノ基等の反応性の基を保護することは通常採用されている技術的手段であるから、請求の範囲7, 8に記載された化合物とすることに格別の創意を要したものと認められない。したがって、請求の範囲7, 8に記載された発明は進歩性を有しない。

請求の範囲9に記載された発明は上記文献1-8には記載も示唆もされていないから当該発明は新規性・進歩性を有する。

請求の範囲10-12に記載された発明は、上記文献1-8には記載されていないからこれら発明は新規性を有する。

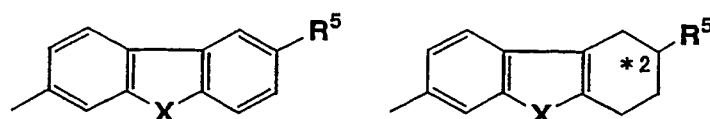
補充欄 (いずれかの欄の大きさが足りない場合に使用すること)

## 第 V 欄の続き

しかしながら、上記文献6, 7には、アセチルベンゼン等を塩化スルフリルで塩素化することが記載されており、反応溶媒として炭化水素系のものを用いることは種々の反応で行われていることであるから、請求の範囲10-12に記載された発明とすることは当業者が容易に行うことであり、当該発明は進歩性を有しない。

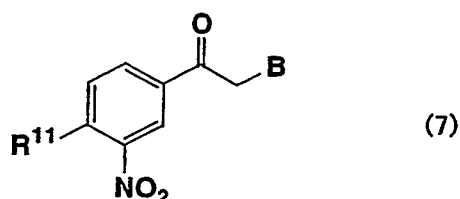
請求の範囲13に記載された発明は上記文献1-8には記載されていないから、当該発明は新規性を有する。しかしながら、上述のように、アミノ基を保護することは当業者が容易に行うことであるから、上記文献1, 2に記載された発明に基づいて請求の範囲13に記載された発明とすることは当業者が容易に行うことである。したがって、請求の範囲13に記載された発明は進歩性を有しない。

上記文献8には、請求の範囲14に記載された化合物において光学活性が特定されていないものが記載されている。そして、当該化合物に不斉炭素が存在することから、光学異性体が存在することは自明であり、その分離も通常の光学分割法で可能であると認められるから、実質上、両者に差異はない。したがって、請求の範囲14に記載された発明は新規性を有しない。また、上記文献1-3には、請求の範囲14に記載された化合物と、置換基Bのハロゲンの種類が異なるものが記載されているが、通常、ハロゲンを異なるハロゲンと置き換えてみることは、化学分野では常套手段であり、請求の範囲14に記載された化合物とすることに格別の創意を要したものとは認められない。したがって、請求の範囲14に記載された発明は進歩性を有しない。

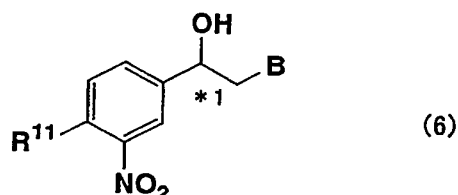


〔式中、XはNH、OまたはSのいずれかを示し、 $R^5$ は、水素原子、水酸基、アミノ基またはアセチルアミノ基を示す。\*2は $R^5$ が水素原子でないときに不斉炭素原子を示す。〕のいずれかを示す。〕で表される化合物を生成せしめることを特徴とする、一般式(1)で表される化合物の製造方法。

## 2. (補正後) 一般式(7)

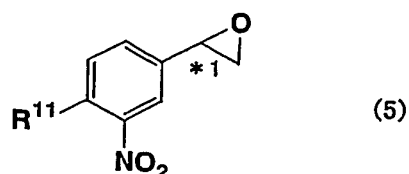


〔式中、 $R^{11}$ は、水素原子、ハロゲン原子、または保護化された水酸基を示し、Bは、塩素原子または臭素原子を示す。〕で表される化合物を、水素供与体とともに不斉還元触媒を用いて不斉還元することを特徴とし、該不斉還元触媒は、金属錯体と配位子とから予め調製されるか、または反応系内で金属錯体と配位子とから調製され、該金属錯体は、 $MX_mLn$  (ここで、Mは、ルテニウムまたはロジウムの遷移金属であり、Xは水素、ハロゲン原子、カルボキシ基、ヒドロキシ基、アルコキシ基等を示し、Lは芳香族化合物またはオレフィン化合物等の中性配位子を示す。m、nは整数を示す。) で表される遷移金属錯体であり、該配位子は光学活性アミン化合物であることを特徴とする、一般式(6)



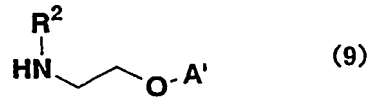
〔式中、 $R^{11}$ およびBは、前記とそれぞれ同じ意味を有する。但し、\*1は不斉炭素原子を示す。〕のハロヒドリンのいずれか一方の光学異性体の製造方法。

## 3. 一般式(5)

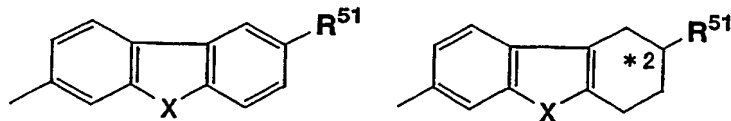




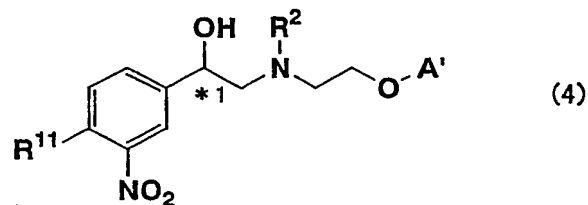
[式中、 $R^{11}$ は、水素原子、ハロゲン原子、または保護化された水酸基を示す。但し、\*  
1は不斉炭素原子を示す。] で表されるエポキシ体と一般式(9)



[式中、 $R^2$ は、アミノ基の保護基を示し、 $A'$ は、下記置換基



(式中、 $X$ は、 $NH$ 、 $O$ または $S$ を示し、 $R^{51}$ は、水素原子、保護基で保護された水酸基、保護基で保護されたアミノ基またはアセチルアミノ基を示す。 $*2$ は $R^{51}$ が水素原子でないときに不斉炭素原子を示す。)のいずれかを示す。]で表される化合物とを反応させ、一般式(4)



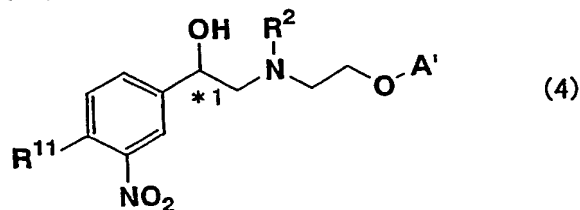
[式中、 $R^{11}$ 、 $R^2$ 、 $A'$  および $*1$ は、前記とそれぞれ同じ意味を有する。]で表される化合物を生成せしめることを特徴とする、一般式(4)で表される化合物の製造方法。

4. (削除)

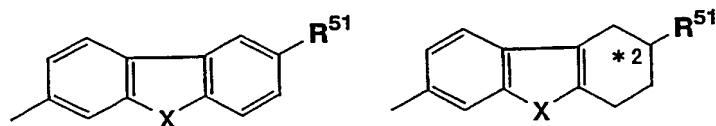
5. (削除)

6. (削除)

7. 一般式 (4)

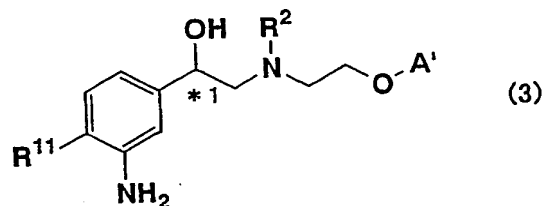


[式中、 $R^{11}$ は、水素原子、ハロゲン原子、または保護化された水酸基を示し、 $R^2$ は、アミノ基の保護基を示す。但し、\*1は不斉炭素原子を示す。 $A'$ は、下記置換基

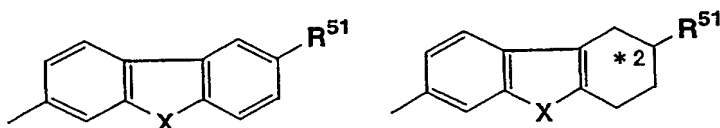


(式中、Xは、NH、OまたはSを示し、 $R^{51}$ は、水素原子、保護基で保護された水酸基、保護基で保護されたアミノ基またはアセチルアミノ基を示す。\*2は $R^{51}$ が水素原子でないときに不斉炭素原子を示す。)で表される化合物またはその塩。

8. 一般式 (3)

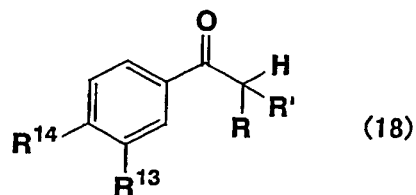


[式中、 $R^{11}$ は、水素原子、ハロゲン原子、または保護化された水酸基を示し、 $R^2$ は、アミノ基の保護基を示す。但し、\*1は不斉炭素原子を示す。 $A'$ は、下記置換基

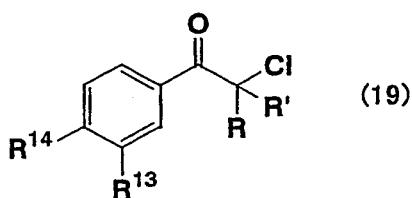


(式中、Xは、NH、OまたはSを示し、 $R^{51}$ は、水素原子、保護基で保護された水酸基、

11. 一般式 (18)



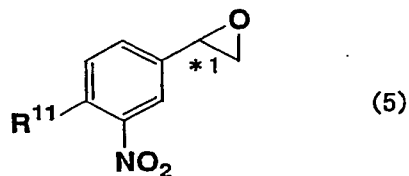
[式中、 $R^{14}$ は水素原子またはハロゲン原子を示し、 $R^{13}$ はニトロを示し、 $R$ 、 $R'$ は、それぞれ水素原子を示す。]で表される化合物をエーテル系溶媒中塩化スルフリルで塩素化することを特徴とする、一般式 (19)



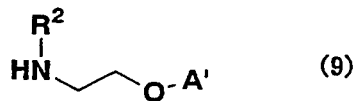
[式中、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R$ および $R'$ は、前記とそれぞれ同じ意味を有する。]で表される $\alpha$ -クロロアセトフェノン誘導体の製造方法。

12. 使用するエーテル系溶媒が、ジイソプロピルエーテルまたはメチル tert-ブチルエーテルである請求項10または請求項11に記載の方法。

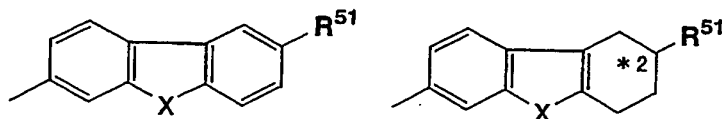
13. (追加) 一般式 (5)



[式中、 $R^{11}$ は、水素原子、ハロゲン原子、または保護化された水酸基を示す。但し、\*1は不斉炭素原子を示す。]で表されるエポキシ体と、一般式 (9)

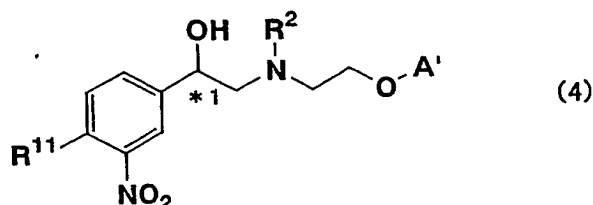


[式中、 $R^2$ は、アミノ基の保護基を示し、 $A'$ は、下記置換基

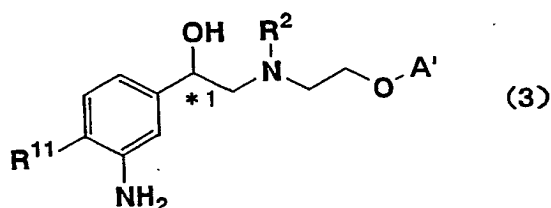


(式中、 $X$ は、 $NH$ 、 $O$ または $S$ を示し、 $R^{51}$ は、水素原子、保護基で保護された水酸

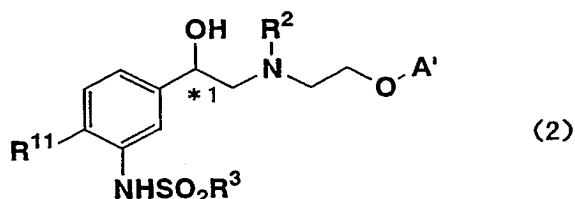
基、保護基で保護されたアミノ基またはアセチルアミノ基を示す。\*2はR<sup>51</sup>が水素原子でないときに不斉炭素原子を示す。)のいずれかを示す。]で表される化合物とを反応させ、一般式(4)



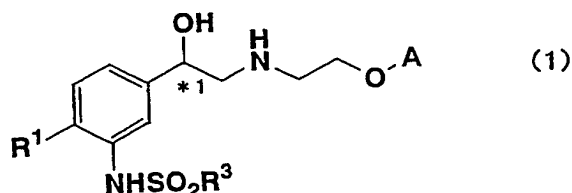
[式中、R<sup>11</sup>、R<sup>2</sup>、A' および\*1は、前記とそれぞれ同じ意味を有する。]で表されるアミノアルコールを生成せしめて、さらにニトロ基を還元して、一般式(3)



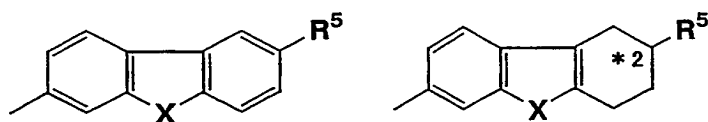
[式中、R<sup>11</sup>、R<sup>2</sup>、A' および\*1は、前記とそれぞれ同じ意味を有する。]で表されるアニリン誘導体を生成せしめて、該アニリン誘導体とスルホン化剤とを反応させて、一般式(2)



[式中、R<sup>3</sup>は、低級アルキル基またはベンジル基を示し、R<sup>11</sup>、R<sup>2</sup>、A' および\*1は、前記とそれぞれ同じ意味を有する。]で表されるアミノアルコールを生成せしめて、さらに一括または段階的に保護基を脱保護することにより、一般式(1)

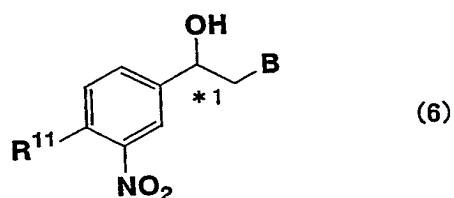


[式中、R<sup>1</sup>は、水素原子、ハロゲン原子、または水酸基を示す。R<sup>3</sup>および\*1は、前記とそれぞれ同じ意味を有する。Aは下記置換基



(式中、XはNH、OまたはSのいずれかを示し、 $R^5$ は、水素原子、水酸基、アミノ基またはアセチルアミノ基を示す。\*2は $R^5$ が水素原子でないときに不斉炭素原子を示す。) のいずれかを示す。] で表される化合物を生成せしめることを特徴とする、一般式(1) で表される化合物の製造方法。

14. (追加) 一般式(6)



[式中、 $R^{11}$ は、水素原子、ハロゲン原子、または保護化された水酸基を示し、Bは、塩素原子を示す。但し、\*1は不斉炭素原子を示す。] で表される化合物のいずれか一方の光学異性体。

## 国際調査報告

(法 8 条、法施行規則第40、41条)  
[P C T 1 8 条、P C T 規則43、44]

出願人又は代理人 の書類記号 PH-1007-PCT	今後の手続きについては、国際調査報告の送付通知様式(P C T / I S A / 2 2 0 ) 及び下記 5 を参照すること。	
国際出願番号 P C T / J P 0 0 / 0 5 5 6 1	国際出願日 (日.月.年) 1 8 . 0 8 . 0 0	優先日 (日.月.年) 0 3 . 0 9 . 9 9
出願人 (氏名又は名称) 旭化成工業株式会社		

国際調査機関が作成したこの国際調査報告を法施行規則第41条 (P C T 1 8 条) の規定に従い出願人に送付する。  
この写しは国際事務局にも送付される。

この国際調査報告は、全部で 5 ページである。

☐ この調査報告に引用された先行技術文献の写しも添付されている。

## 1. 国際調査報告の基礎

a. 言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願がされたものに基づき国際調査を行った。

☐ この国際調査機関に提出された国際出願の翻訳文に基づき国際調査を行った。

b. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際調査を行った。

☐ この国際出願に含まれる書面による配列表

☐ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表

☐ 出願後に、この国際調査機関に提出された書面による配列表

☐ 出願後に、この国際調査機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表

☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった。

☐ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記載した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

2. ☐ 請求の範囲の一部の調査ができない (第 I 欄参照)。

3. ☒ 発明の単一性が欠如している (第 II 欄参照)。

4. 発明の名称は ☒ 出願人が提出したものを承認する。

☐ 次に示すように国際調査機関が作成した。

5. 要約は

☐ 出願人が提出したものを承認する。

☒ 第 III 欄に示されているように、法施行規則第47条 (P C T 規則38.2(b)) の規定により国際調査機関が作成した。出願人は、この国際調査報告の発送の日から 1 カ月以内にこの国際調査機関に意見を提出することができる。

6. 要約書とともに公表される図は、

第 \_\_\_\_\_ 図とする。 ☐ 出願人が示したとおりである。

☒ なし

☐ 出願人は図を示さなかった。

☐ 本図は発明の特徴を一層よく表している。





## 第 I 欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第 1 ページの 2 の続き)

法第 8 条第 3 項 (PCT 17 条 (2) (a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
2. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であって PCT 規則 6.4(a) の第 2 文及び第 3 文の規定に従って記載されていない。

## 第 II 欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第 1 ページの 3 の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

請求の範囲 1, 9 に記載された発明は請求の範囲 1 に式 (1) として記載された化合物の製造方法、請求の範囲 4-8 に記載された発明は請求の範囲 1 に記載された製造方法に用いる中間体化合物、請求の範囲 2, 3 に記載された発明は上記中間体化合物の製造方法の発明である一方、請求の範囲 10-12 に記載された製造方法は請求の範囲 8 に記載された製造方法の一部の工程に過ぎず、目的化合物、製造方法に用いられる化合物はいずれも請求の範囲 1-9 に記載されたものとは異なるから、請求の範囲 10-12 に記載された発明が請求の範囲 1-9 に記載された発明と特別の技術的特徴を共有しているものとは認められない。したがって、本出願には請求の範囲 1-9 と同 10-12 の 2 の発明が存在する。

1. ☒ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

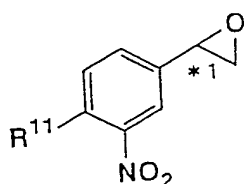
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。  
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。



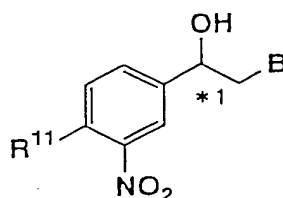
## 第Ⅲ欄 要約 (第1ページの5の続き)

糖尿病、肥満、高脂血症等の治療に有用な 2-[N-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチル]]アミノ-1-[(3-メチルスルホニルアミノ)フェニル]エタノール等の三環性アミノアルコール誘導体の製造方法およびその製造に有用な下記式(5)、

(6)等で表される中間体を提供する。三環性アミノアルコール誘導体の製造中間体である 2-ハロー-1-(3-ニトロフェニル)エタノール誘導体および 1-(3-ニトロフェニル)オキシラン誘導体は、精製が容易であり、特に光学活性な 1-(3-ニトロフェニル)オキシラン誘導体は、最終生成物の光学純度の向上に有用である。



(5)



(6)

[式中 R<sup>11</sup>は、水素原子等、Bは塩素原子等を示す。但し、\*1は不斉炭素原子を示す。]



## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07D209/88, C07D303/08, 301/26, 307/91, 333/76, C07C45/63, 49/80, 205/26 // C07M7:00

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07D209/88, C07D303/08, 301/26, 307/91, 333/76, C07C45/63, 49/80, 205/26, C07M7:00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)  
CAPLUS, REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X A	WO, 99/01431, A1 (ASAHI KASEI KOGYO KABUSIKI KAISHA), 14. 1月. 1999 (14. 01. 99) & AU, 9880334, A&EP, 997458, A1 & NO, 996453, A	1-8 9-12
EX	WO, 00/58287, A1 (ASAHI KASEI KOGYO KABUSIKI KAISHA), 5. 10月. 2000 (05. 10. 00) (ファミリーなし)	8

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

19. 10. 00

国際調査報告の発送日

31.10.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

富永 保

印

4P

9159

電話番号 03-3581-1101 内線 3490




C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
PA	WO, 00/35890, A1 (ASAHI KASEI KOGYO KABUSIKI KAISHA), 22. 6月. 2000 (22. 06. 00) (ファミリーなし)	1
X	WO, 97/25311, A1 (ASAHI KASEI KOGYO KABUSIKI KAISHA), 17. 7月. 1997 (17. 07. 97) & JP, 9-249623, A&JP, 2000-239255, A &CA, 2242351, A&AU, 9711708, A&EP, 882707, A1&CN1209119, A&NO, 9803197, A&US, 6037362, A	1-8
X	FR, 2515177, A (LABORATOIRE L. LAFON), 29. 4月. 1983 (29. 04. 83), p. 6 (ファミリーなし)	4
X	EP, 30030, A1 (CIBA-GEIGY A.-G.), 10. 6月. 1981 (10. 06. 81), 特にEX.2&DD, 202692, A&FI, 8003732, A&GB, 2065645, A&CA, 1146575, A&DK, 8005164, A&NO, 8003653, A&AU, 8065033, A&ZA, 8007545, A&JP, 56-92844, A&ES, 497444, A&ES, 507980, A&ES, 507981, A&ES, 507982, A&ES, 507983, A	5
X	PASARIBU S. J. et al., "Synthesis of phenethanolamine derivatives with potential $\beta$ -adrenergic antagonistic activity", Aust. J. Chem., (1975), 28(5), p. 1023-30, 特にp. 1028	6
X	EP, '73516, A1 (BASF A.-G.), 2. 10月. 1996 (02. 10. 96) &DE, 19511861, A&CA, 2172014, A&US, 5710341, A&CN, 1142483, A&JP, 8-277240, A	10-12
X	EP, 431943, A2 (MERK AND CO., INC.), 12. 6月. 1991 (12. 06. 91), 特に、Ex. 423&CA, 2031633, A&FI, 9006045, A&NO, 9005306, A&AU, 9067873, A&CN, 1053613, A&ZA, 9009836, A&JP, 4-217960, A&US, 5206240, A&AU, 9463297, A&CN, 1110685, A&US, 5633247, A	10-12
X	CHEMICAL ABSTRACTS, VOL. 54, 13041欄, b-f段 (RN=13425-36-0)	5





## 特許協力条約に基づく国際出願願書

原本(出願用) - 印刷日時 2000年08月18日 (18.08.2000) 金曜日 14時38分35秒

0	受理官庁記入欄 国際出願番号.	
0-1		
0-2	国際出願日	
0-3	(受付印)	
0-4	様式-PCT/RO/101 この特許協力条約に基づく国際出願願書は、 右記によって作成された。	PCT-EASY Version 2.91 (updated 01.07.2000)
0-4-1		
0-5	申立て 出願人は、この国際出願が特許協力条約に従って処理されることを請求する。	
0-6	出願人によって指定された受理官庁	日本国特許庁 (RO/JP)
0-7	出願人又は代理人の書類記号	PH-1007-PCT
I	発明の名称	三環性アミノアルコール誘導体の製造方法
II	出願人	出願人である (applicant only)
II-1	この欄に記載した者は	米国を除くすべての指定国 (all designated States except US)
II-2	右の指定国についての出願人である。	旭化成工業株式会社
II-4ja	名称	ASAHI KASEI KOGYO KABUSHIKI KAISHA
II-4en	Name	530-8205 日本国
II-5ja	あて名:	大阪府 大阪市
II-5en	Address:	北区堂島浜一丁目2番6号
II-6	国籍(国名)	2-6, Dojimahama 1-chome, Kita-ku
II-7	住所(国名)	Osaka-shi, Osaka 530-8205
III-I	その他の出願人又は発明者	Japan
III-1-1	この欄に記載した者は	日本国 JP
III-1-2	右の指定国についての出願人である。	日本国 JP
III-1-4ja	氏名(姓名)	出願人及び発明者である (applicant and inventor)
III-1-4en	Name (LAST, First)	米国のみ (US only)
III-1-5ja	あて名:	松原 弘輝
III-1-5en	Address:	MATSUBARA, Koki
III-1-6	国籍(国名)	416-0933 日本国
III-1-7	住所(国名)	静岡県 富士市
		中丸140-1
		旭化成大志寮226号室
		Asahi Kasei Taishi-ryo 226
		140-1, Nakamaru
		Fuji-shi, Shizuoka 416-0933
		Japan
		日本国 JP
		日本国 JP



## 特許協力条約に基づく国際出願願書

原本(出願用) - 印刷日時 2000年08月18日 (18.08.2000) 金曜日 14時38分35秒

III-2 III-2-1	その他の出願人又は発明者 この欄に記載した者は	出願人及び発明者である (applicant and inventor) 米国のみ (US only)
III-2-2	右の指定国についての出願人である。	石井 尚之
III-2-4ja	氏名(姓名)	ISHII, Naoyuki
III-2-4en	Name (LAST, First)	882-0036 日本国
III-2-5ja	あて名:	宮崎県 延岡市
III-2-5en	Address:	桜園町36番地 東旭アパート734号 Higashiasahi Apt. 734, 36, Sakurazonocho, Nobeoka-shi, Miyazaki 882-0036 Japan
III-2-6	国籍(国名)	日本国 JP
III-2-7	住所(国名)	日本国 JP
III-3 III-3-1	その他の出願人又は発明者 この欄に記載した者は	出願人及び発明者である (applicant and inventor) 米国のみ (US only)
III-3-2	右の指定国についての出願人である。	小川 雅巳
III-3-4ja	氏名(姓名)	OGAWA, Masami
III-3-4en	Name (LAST, First)	416-0944 日本国
III-3-5ja	あて名:	静岡県 富士市
III-3-5en	Address:	横割5丁目4-1 旭化成あさぎり寮A101 Asahi Kasei Asagiri-ryo A101, 4-1, Yokowari 5-chome Fuji-shi, Shizuoka 416-0944 Japan
III-3-6	国籍(国名)	日本国 JP
III-3-7	住所(国名)	日本国 JP
IV-1	代理人又は共通の代表者、通知のあて名 下記の者は国際機関において下記のごとく出願人のために行動する。	代理人 (agent)
IV-1-1ja	氏名(姓名)	平木 祐輔
IV-1-1en	Name (LAST, First)	HIRAKI, Yusuke
IV-1-2ja	あて名:	105-0001 日本国
IV-1-2en	Address:	東京都 港区 虎ノ門一丁目17番1号 虎ノ門5森ビル 3F Toranomon No.5 Mori Building Third Floor, 17-1, Toranomon 1-chome Minato-ku, Tokyo 105-0001 Japan
IV-1-3	電話番号	03-3503-8637
IV-1-4	ファクシミリ番号	03-3503-0414



10

10

## 特許協力条約に基づく国際出願願書

原本（出願用） - 印刷日時 2000年08月18日（18.08.2000）金曜日 14時38分35秒

V	国の指定	DESIGNATION OF STATES
V-1	広域特許 (他の種類の保護又は取扱いを 求める場合には括弧内に記載す る。)	AP: GH GM KE LS MW MZ SD SL SZ TZ UG ZW 及びハラレプロトコルと特許協力条約の締約国であ る他の国 EA: AM AZ BY KG KZ MD RU TJ TM 及びユーラシア特許条約と特許協力条約の締約国 である他の国 EP: AT BE CH&LI CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LU MC NL PT SE 及びヨーロッパ特許条約と特許協力条約の締約国 である他の国 OA: BF BJ CF CG CI CM GA GN GW ML MR NE SN TD TG 及びアフリカ知的所有権機構と特許協力条約の締 約国である他の国
V-2	国内特許 (他の種類の保護又は取扱いを 求める場合には括弧内に記載す る。)	AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY BZ CA CH&LI CN CR CU CZ DE DK DM DZ EE ES FI GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS JP KE KG KP KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MA MD MG MK MN MW MX MZ NO NZ PL PT RO RU SD SE SG SI SK SL TJ TM TR TT TZ UA UG US UZ VN YU ZA ZW
V-5	指定の確認の宣言 出願人は、上記の指定に加えて 、規則4.9(b)の規定に基づき、 特許協力条約のもとで認められ る他の全ての国の指定を行う。 ただし、V-6欄に示した国の指 定を除く。出願人は、これらの 追加される指定が確認を条件と していること、並びに優先日か ら15月が経過する前にその確認 がなされない指定は、この期間 の経過時に、出願人によって取 り下げられたものとみなされる ことを宣言する。	
V-6	指定の確認から除かれる国	なし (NONE)
VI-1	先の国内出願に基づく優先権 主張	PRIORITIES CLAIM
VI-1-1	先の出願日	1999年09月03日 (03.09.1999)
VI-1-2	先の出願番号	特願平11-250848
VI-1-3	国名	日本国 JP
VI-2	先の国内出願に基づく優先権 主張	
VI-2-1	先の出願日	2000年02月08日 (08.02.2000)
VI-2-2	先の出願番号	特願2000-30826
VI-2-3	国名	日本国 JP
VI-3	優先権証明書送付の請求 上記の先の出願のうち、右記の 番号のものについては、出願書 類の認証謄本を作成し国際事務 局へ送付することを、受理官庁 に対して請求している。	VI-1, VI-2
VII-1	特定された国際調査機関(ISA)	日本国特許庁 (ISA/JP)



-  
-

-  
-  
-  
-

## 特許協力条約に基づく国際出願願書

原本（出願用） - 印刷日時 2000年08月18日（18.08.2000）金曜日 14時38分35秒

		用紙の枚数	添付された電子データ
VIII	照合欄		
VIII-1	願書	4	-
VIII-2	明細書	60	-
VIII-3	請求の範囲	9	-
VIII-4	要約	1	abst1007.txt
VIII-5	図面	0	-
VIII-7	合計	74	
		添付	添付された電子データ
VIII-8	添付書類 手数料計算用紙	✓	-
VIII-9	別個の記名押印された委任状	✓	-
VIII-16	PCT-EASYディスク	-	フレキシブルディスク
VIII-17	その他	納付する手数料に相当する特許印紙を貼付した書面	-
VIII-17	その他	国際事務局の口座への振込を証明する書面	-
VIII-18	要約書とともに提示する図の番号		
VIII-19	国際出願の使用言語名:	日本語 (Japanese)	
IX-1	提出者の記名押印		
IX-1-1	氏名(姓名)	平木 祐輔	

## 受理官庁記入欄

T0-1	国際出願として提出された書類の実際の受理の日	
T0-2	図面:	
10-2-1	受理された	
10-2-2	不足図面がある	
T0-3	国際出願として提出された書類を補完する書類又は図面であつてその後期間内に提出されたものの実際の受理の日(訂正日)	
T0-4	特許協力条約第11条(2)に基づく必要な補完の期間内の受理の日	
T0-5	出願人により特定された国際調査機関	ISA/JP
T0-6	調査手数料未払いにつき、国際調査機関に調査用写しを送付していない	

## 国際事務局記入欄

II-1	記録原本の受理の日	
------	-----------	--



2

5. 2. 5.

1. 1. 1.

1. 1. 1.

1. 1. 1.

1. 1. 1.

1. 1. 1.



## PCT手数料計算用紙(願書付属書)

原本(出願用) - 印刷日時 2000年08月18日 (18.08.2000) 金曜日 14時38分35秒

[この用紙は、国際出願の一部を構成せず、国際出願の用紙の枚数に算入しない]

0	受理官庁記入欄		
0-1	国際出願番号.		
0-2	受理官庁の日付印		
0-4	様式-PCT/R0/101 (付属書)		
0-4-1	このPCT手数料計算用紙は、 右記によって作成された。		PCT-EASY Version 2.91 (updated 01.07.2000)
0-9	出願人又は代理人の書類記号		PH-1007-PCT
2	出願人		旭化成工業株式会社
12	所定の手数料の計算		金額/係数 小計 (JPY)
12-1	送付手数料	T	⇒ 18,000
12-2	調査手数料	S	⇒ 72,000
12-3	国際手数料 基本手数料 (最初の30枚まで)	b1	40,700
12-4	30枚を越える用紙の枚数		44
12-5	用紙1枚の手数料	(X)	940
12-6	合計の手数料	b2	41,360
12-7	b1 + b2 =	B	82,060
12-8	指定手数料 国際出願に含まれる指定国 数		87
12-9	支払うべき指定手数料の数 (上限は8)		8
12-10	1指定当たりの手数料	(X)	8,800
12-11	合計の指定手数料	D	70,400
12-12	PCT-EASYによる料金の 減額	R	-12,500
12-13	国際手数料の合計 (B+D-R)	I	⇒ 139,960
12-14	優先権証明書請求手数料 優先権証明書を請求した数		2
12-15	1 優先権証明書当たり の手数料	(X)	1,400
12-16	優先権証明書請求手数料 の合計	P	⇒ 2,800
12-17	納付するべき手数料の合計 (T+S+I+P)		⇒ 232,760
12-19	支払方法	送付手数料: 特許印紙 調査手数料: 特許印紙 国際手数料: 銀行口座への振込み 優先権証明書請求手数料: 特許印紙	

EASYによるチェック結果と出願人による言及

13-1-1	出願人による言及 注釈	9109 弁理士 平木祐輔
--------	----------------	---------------



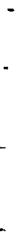
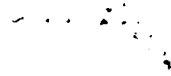
11. 11. 11.

11. 11. 11.

## PCT手数料計算用紙(願書付属書)

原本(出願用) - 印刷日時 2000年08月18日 (18. 08. 2000) 金曜日 14時38分35秒

T3-2-3	EASYによるチェック結果 氏名(名称)	Green? 出願人 1: 電話番号が記入されていません。
		Green? 出願人 1: ファクシミリ番号が記入されていません。
T3-2-6	EASYによるチェック結果 内訳	Green? 国際出願に図面が含まれていませんが、よろしいですか?
T3-2-9	EASYによるチェック結果 注釈	Green? 願書に表示しなければならない通常の項目はすべて他のPCT-EASYの機能で入力することができます。言及を用いた表示の有効性について確認してください。
T3-2-10	EASYによるチェック結果 受理官庁/国際事務局記入欄	Green? この願書を作成したPCT-EASYは英語版ないし西欧言語版以外のWindows上で動作しています。ASCII文字以外の文字について、願書と電子データを注意して比較してください。



P C T

## 国際予備審査報告

(法第12条、法施行規則第56条)  
[PCT36条及びPCT規則70]

出願人又は代理人 の書類記号 PH-1007-PCT	今後の手続きについては、国際予備審査報告の送付通知(様式PCT/ IPEA/416)を参照すること。	
国際出願番号 PCT/JP00/05561	国際出願日 (日.月.年) 18.08.00	優先日 (日.月.年) 03.09.99
国際特許分類(IPC) Int. Cl' C07D209/88, 303/08, 301/26, 307/91, 333/76, C07C45/63, 49/80, 205/26 // C07M7:00		
出願人(氏名又は名称) 旭化成株式会社		

1. 国際予備審査機関が作成したこの国際予備審査報告を法施行規則第57条(PCT36条)の規定に従い送付する。
2. この国際予備審査報告は、この表紙を含めて全部で 5 ページからなる。
- ☒ この国際予備審査報告には、附属書類、つまり補正されて、この報告の基礎とされた及び/又はこの国際予備審査機関に対してした訂正を含む明細書、請求の範囲及び/又は図面も添付されている。  
(PCT規則70.16及びPCT実施細則第607号参照)  
この附属書類は、全部で 7 ページである。
3. この国際予備審査報告は、次の内容を含む。
- I ☒ 国際予備審査報告の基礎
  - II ☐ 優先権
  - III ☐ 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成
  - IV ☒ 発明の単一性の欠如
  - V ☒ PCT35条(2)に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明
  - VI ☐ ある種の引用文献
  - VII ☐ 国際出願の不備
  - VIII ☐ 国際出願に対する意見

国際予備審査の請求書を受理した日 18.08.00	国際予備審査報告を作成した日 24.07.01	
名称及びあて先 日本国特許庁(IPEA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官(権限のある職員) 富永 保 印	4P 9159
電話番号 03-3581-1101 内線 3490		



## I. 国際予備審査報告の基礎

1. この国際予備審査報告は下記の出願書類に基づいて作成された。(法第6条(PCT14条)の規定に基づく命令に  
 応答するために提出された差し替え用紙は、この報告書において「出願時」とし、本報告書には添付しない。  
 PCT規則70.16, 70.17)

☐ 出願時の国際出願書類

- |                                     |            |   |            |        |                         |
|-------------------------------------|------------|---|------------|--------|-------------------------|
| <input checked="" type="checkbox"/> | 明細書        | 第 | 1-60       | ページ、   | 出願時に提出されたもの             |
|                                     | 明細書        | 第 |            | ページ、   | 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの    |
|                                     | 明細書        | 第 |            | ページ、   | 付の書簡と共に提出されたもの          |
| <input checked="" type="checkbox"/> | 請求の範囲      | 第 | 1, 3, 7-12 | 項、     | 出願時に提出されたもの             |
|                                     | 請求の範囲      | 第 |            | 項、     | PCT19条の規定に基づき補正されたもの    |
|                                     | 請求の範囲      | 第 |            | 項、     | 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの    |
|                                     | 請求の範囲      | 第 | 2, 13, 14  | 項、     | 26.02.01 付の書簡と共に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/>            | 図面         | 第 |            | ページ/図、 | 出願時に提出されたもの             |
|                                     | 図面         | 第 |            | ページ/図、 | 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの    |
|                                     | 図面         | 第 |            | ページ/図、 | 付の書簡と共に提出されたもの          |
| <input type="checkbox"/>            | 明細書の配列表の部分 | 第 |            | ページ、   | 出願時に提出されたもの             |
|                                     | 明細書の配列表の部分 | 第 |            | ページ、   | 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの    |
|                                     | 明細書の配列表の部分 | 第 |            | ページ、   | 付の書簡と共に提出されたもの          |

2. 上記の出願書類の言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願の言語である。

上記の書類は、下記の言語である \_\_\_\_\_ 語である。

- ☐ 国際調査のために提出されたPCT規則23.1(b)という翻訳文の言語  
☐ PCT規則48.3(b)という国際公開の言語  
☐ 国際予備審査のために提出されたPCT規則55.2または55.3という翻訳文の言語

3. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際予備審査報告を行った。

- ☐ この国際出願に含まれる書面による配列表  
☐ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表  
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出された書面による配列表  
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表  
☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった  
☐ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記載した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

4. 補正により、下記書類が削除された。

- ☐ 明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ  
☒ 請求の範囲 第 4-6 項  
☐ 図面 図面の第 \_\_\_\_\_ ページ/図

5. ☐ この国際予備審査報告は、補充欄に示したように、補正が出願時における開示の範囲を越えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。(PCT規則70.2(c) この補正を含む差し替え用紙は上記1.における判断の際に考慮しなければならない、本報告に添付する。)





## IV. 発明の単一性の欠如

1. 請求の範囲の減縮又は追加手数料の納付の求めに対して、出願人は、

- ☐ 請求の範囲を減縮した。
- ☒ 追加手数料を納付した。
- ☐ 追加手数料の納付と共に異議を申立てた。
- ☐ 請求の範囲の減縮も、追加手数料の納付もしなかった。

2 ☐ 国際予備審査機関は、次の理由により発明の単一性の要件を満たしていないと判断したが、PCT規則68.1の規定に従い、請求の範囲の減縮及び追加手数料の納付を出願人に求めないこととした。

3. 国際予備審査機関は、PCT規則13.1、13.2及び13.3に規定する発明の単一性を次のように判断する。

- ☐ 満足する。
- ☒ 以下の理由により満足しない。

請求の範囲1、9、13に記載された発明は、請求の範囲1に式(1)として記載された化合物の製造方法、請求の範囲7、8、14に記載された発明は、請求の範囲1に記載された製造方法に用いる中間体化合物、請求の範囲2、3に記載された発明は、該中間体化合物の製造方法の発明である一方、請求の範囲10-12に記載された製造方法は、請求の範囲8に記載された製造方法の一部の工程にすぎず、目的化合物、製造方法に用いられる化合物は、いずれも請求の範囲1-3、7-9、13、14に記載されたものとは異なるから、請求の範囲10-12に記載された発明が、請求の範囲1-3、7-9、13、14に記載された発明と、特別の技術的特徴を共有するものではなく、本出願は単一性を有しない。  
本出願には請求の範囲1-3、7-9、13、14と同10-12に記載された2つの発明が含まれる。

4. したがって、この国際予備審査報告書を作成するに際して、国際出願の次の部分を、国際予備審査の対象にした。

☒ すべての部分

☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ に関する部分



## V. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第12条(PCT35条(2))に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

## 1. 見解

新規性(N)	請求の範囲	2, 7-13	有
	請求の範囲	1, 3, 14	無
進歩性(IS)	請求の範囲	9	有
	請求の範囲	1-3, 7, 8, 10-14	無
産業上の利用可能性(IA)	請求の範囲	1-3, 7-14	有
	請求の範囲		無

## 2. 文献及び説明(PCT規則70.7)

文献1: WO, 99/01431, A1  
文献2: WO, 97/25311, A1  
文献3: FR, 2515177, A  
文献4: EP, 30030, A1  
文献5: Aust. J. Chem., (1975), 28(5), p. 1023-30, 特にp. 1028  
文献6: EP, 73516, A1  
文献7: EP, 431943, A2  
文献8: CHEMICAL ABSTRACTS, VOL. 54, 13041欄, b-f段 (RN=13425-36-0)  
文献9: WO, 97/20789, A1 &  
JP, 9-157196, A & JP. 10-130289, A &  
JP, 9-157228, A

## 説明:

国際調査報告で引用された上記文献1, 2には、請求の範囲1, 3に記載された製造方法が記載されているから、請求の範囲1, 3は新規性・進歩性を有しない。  
上記文献1-8には、請求の範囲2に記載された発明は記載されていないから、当該発明は新規性を有する。しかしながら、上記文献1, 2には式(7)の化合物を不斉還元して式(6)の化合物を製造する方法が記載されており、不斉還元の際にルテニウム、ロジウム等の錯体を用いることも、新たに引用する上記文献9にも記載されるように公知であるから、請求の範囲2に記載された発明とすることは当業者が容易に行うことであり、当該発明は進歩性を有しない。

上記文献1-8には、請求の範囲7, 8に記載された化合物は記載されていないから、請求の範囲7, 8に記載された発明は新規性を有する。しかしながら、上記文献1, 2には請求の範囲7, 8に記載された化合物の窒素原子が保護されていないものが記載されており、さらに、類似する化合物において、当該窒素原子が保護されているものが記載されており、一般に、化学反応を行う際に、アミノ基等の反応性の基を保護することは通常採用されている技術的手段であるから、請求の範囲7, 8に記載された化合物とすることに格別の創意を要したものと認められない。したがって、請求の範囲7, 8に記載された発明は進歩性を有しない。

請求の範囲9に記載された発明は上記文献1-8には記載も示唆もされていないから当該発明は新規性・進歩性を有する。

請求の範囲10-12に記載された発明は、上記文献1-8には記載されていないからこれら発明は新規性を有する。



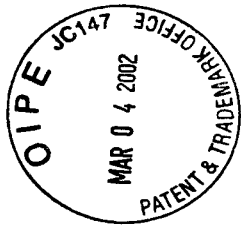
補充欄 (いずれかの欄の大きさが足りない場合に使用すること)

## 第 V 欄の続き

しかしながら、上記文献 6, 7 には、アセチルベンゼン等を塩化スルフリルで塩素化することが記載されており、反応溶媒として炭化水素系のものを用いることは種々の反応で行われていることであるから、請求の範囲 10-12 に記載された発明とすることは当業者が容易に行うことであり、当該発明は進歩性を有しない。

請求の範囲 13 に記載された発明は上記文献 1-8 には記載されていないから、当該発明は新規性を有する。しかしながら、上述のように、アミノ基を保護することは当業者が容易に行うことであるから、上記文献 1, 2 に記載された発明に基づいて請求の範囲 13 に記載された発明とするのは当業者が容易に行うことである。したがって、請求の範囲 13 に記載された発明は進歩性を有しない。

上記文献 8 には、請求の範囲 14 に記載された化合物において光学活性が特定されていないものが記載されている。そして、当該化合物に不斉炭素が存在することから、光学異性体が存在することは自明であり、その分離も通常の光学分割法で可能であると認められるから、実質上、両者に差異はない。したがって、請求の範囲 14 に記載された発明は新規性を有しない。また、上記文献 1-3 には、請求の範囲 14 に記載された化合物と、置換基 B のハロゲンの種類が異なるものが記載されているが、通常、ハロゲンを異なるハロゲンと置き換えてみることは、化学分野では常套手段であり、請求の範囲 14 に記載された化合物とすることに格別の創意を要したものとは認められない。したがって、請求の範囲 14 に記載された発明は進歩性を有しない。



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

HIRAKI

MAR 26 2001

RECEIVED

From the INTERNATIONAL BUREAU

NOTICE INFORMING THE APPLICANT OF THE  
COMMUNICATION OF THE INTERNATIONAL  
APPLICATION TO THE DESIGNATED OFFICES

(PCT Rule 47.1(c), first sentence)

To: HIRAKI, Yusuke  
Toranomon No.5 Mori Building Third  
Floor  
17-1, Toranomon 1-chome  
Minato-ku, Tokyo 105-0001  
JAPON

Date of mailing (day/month/year) 15 March 2001 (15.03.01)		IMPORTANT NOTICE	
Applicant's or agent's file reference PH-1007-PCT			
International application No. PCT/JP00/05561	International filing date (day/month/year) 18 August 2000 (18.08.00)	Priority date (day/month/year) 03 September 1999 (03.09.99)	
Applicant ASAHI KASEI KABUSHIKI KAISHA et al			

1. Notice is hereby given that the International Bureau has communicated, as provided in Article 20, the international application to the following designated Offices on the date indicated above as the date of mailing of this Notice:  
AU,KP,KR,US

In accordance with Rule 47.1(c), third sentence, those Offices will accept the present Notice as conclusive evidence that the communication of the international application has duly taken place on the date of mailing indicated above and no copy of the international application is required to be furnished by the applicant to the designated Office(s).

2. The following designated Offices have waived the requirement for such a communication at this time:  
AE,AG,AL,AM,AP,AT,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EA,EE,EP,ES,  
FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,  
MN,MW,MX,MZ,NO,NZ,OA,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TR,TT,TZ,UA,UG,UZ,VN,YU,  
The communication will be made to those Offices only upon their request. Furthermore, those Offices do not require the applicant to furnish a copy of the international application (Rule 49.1(a-bis)).
3. Enclosed with this Notice is a copy of the international application as published by the International Bureau on  
15 March 2001 (15.03.01) under No. WO 01/17962

**REMINDER REGARDING CHAPTER II (Article 31(2)(a) and Rule 54.2)**

If the applicant wishes to postpone entry into the national phase until 30 months (or later in some Offices) from the priority date, a demand for international preliminary examination must be filed with the competent International Preliminary Examining Authority before the expiration of 19 months from the priority date.

It is the applicant's sole responsibility to monitor the 19-month time limit.

Note that only an applicant who is a national or resident of a PCT Contracting State which is bound by Chapter II has the right to file a demand for international preliminary examination.

**REMINDER REGARDING ENTRY INTO THE NATIONAL PHASE (Article 22 or 39(1))**

If the applicant wishes to proceed with the international application in the national phase, he must, within 20 months or 30 months, or later in some Offices, perform the acts referred to therein before each designated or elected Office.

For further important information on the time limits and acts to be performed for entering the national phase, see the Annex to Form PCT/IB/301 (Notification of Receipt of Record Copy) and Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. (41-22) 740.14.35	Authorized officer J. Zahra Telephone No. (41-22) 338.83.38
--	---



1  
2  
3  
4



The documents enclosed (documents 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 18 and 19 have been cited in the PCT International Search Report);

1. WO 01/04092 and its English abstract thereof
2. EP 1174425 (equivalent to WO 00/58287)
3. EP 1174426 (equivalent to WO 00/59885)
4. U.S. Patent No. 6,172,099 (equivalent to WO 99/1431)
5. U.S. Patent No. 6,037,362 (corresponding to WO 97/25311)
6. U.S. Patent No. 5,710,341
7. EP 1142883 (equivalent to WO 00/35890)
8. FR 2515177 and its English abstract thereof
9. EP 030030 and its English abstract thereof
10. U.S. Patent No. 5,206,240
11. U.S. Patent No. 5,633,247
12. E. N. Barantsevich et al., "Synthesis of Substituted Styrene  $\beta$ -Chlorohydrins and...", Zh. Org. Khim. (1967) vol.3, p. 110-112
13. Kazushi MASHIMA et al., "Cationic BINAP-Ru (II) Halide Complexes: ...", J. Org. Chem (1994) vol. 59, p. 3064-3076
14. Shunji SAKURABA et al., "Efficient Asymmetric Hydrogenation of...", Chem. Pharm. Bull (1995) vol. 43(5), p. 748-753
15. U.S. Patent No. 5,763,688 (corresponding to Japanese Laid-open Patent Publication (Kokai) No. 08-225466)
16. U.S. Patent No. 6,184,381 (corresponding to WO 97/20789)
17. Japanese Laid-open Patent Publication (Kokai) No. 04-187685 and the English abstract thereof
18. Stephanus J. Pasaribu et al., "Synthesis of Phenethanolamine Derivatives with...", Aust. J. Chem. (1975) vol. 28, p.1023-1030
19. Chemical Abstracts, vol. 54, column 13041  
L. M. Yagupol'skil et al., "Synthesis of nitro derivatives of  $\omega$ -chlorostyrene", Zhur. Obshchei Khim (1959) vol. 29, p.3086-3092



(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2001年3月15日 (15.03.2001)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 01/17962 A1

(51) 国際特許分類: C07D 209/88, 303/08, 301/26, 307/91,  
333/76, C07C 45/63, 49/80, 205/26, C07M 7/00

(21) 国際出願番号: PCT/JP00/05561

(22) 国際出願日: 2000年8月18日 (18.08.2000)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願平11/250848 1999年9月3日 (03.09.1999) JP  
特願2000/30826 2000年2月8日 (08.02.2000) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 旭化成株式会社 (ASAHI KASEI KABUSHIKI KAISHA) [JP/JP]; 〒530-8205 大阪府大阪市北区堂島浜一丁目2番6号 Osaka (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 松原弘輝 (MAT-SUBARA, Koki) [JP/JP]; 〒416-0933 静岡県富士市中

丸140-1 旭化成大志寮226号室 Shizuoka (JP). 石井尚之 (ISHII, Naoyuki) [JP/JP]; 〒882-0036 宮崎県延岡市桜園町36番地 東旭アパート734号 Miyazaki (JP). 小川雅巳 (OGAWA, Masami) [JP/JP]; 〒416-0944 静岡県富士市横割5丁目4-1 旭化成あさぎり寮A101 Shizuoka (JP).

(74) 代理人: 平木祐輔 (HIRAKI, Yusuke); 〒105-0001 東京都港区虎ノ門一丁目17番1号 虎ノ門5森ビル3F Tokyo (JP).

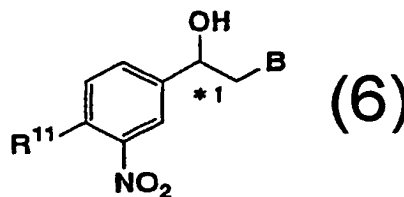
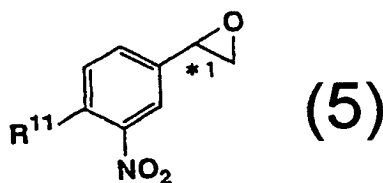
(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,

[続葉有]

(54) Title: PROCESSES FOR THE PREPARATION OF TRICYCLIC AMINO ALCOHOL DERIVATIVES

(54) 発明の名称: 三環性アミノアルコール誘導体の製造方法



(57) Abstract: A process for the preparation of tricyclic amino alcohol derivatives including 2-[N-[2-(9H-carbazol-2-yloxy)ethyl]]-amino-1-[(3-methylsulfonylamino)phenyl]ethanol useful in the treatment of diabetes, obesity, hyperlipemia and so on; and intermediates therefor as represented by general formula (5) or (6) or the like wherein R<sup>11</sup> is hydrogen or the like; B is chloro or the like; and \*1 represents an asymmetric carbon atom. 2-Halo-1-(3-nitrophenyl)ethanone derivatives and 1-(3-nitrophenyl)oxirane derivatives, which are intermediates for the preparation of tricyclic amino alcohol derivatives, are easy of purification, and particularly optically active 1-(3-nitrophenyl)oxirane derivatives are effective in enhancing the optical purities of the final products.

[続葉有]

WO 01/17962 A1

LU, MC, NL, PT, SE), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

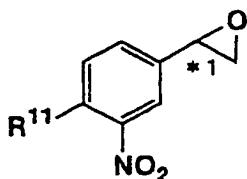
添付公開書類:

— 国際調査報告書

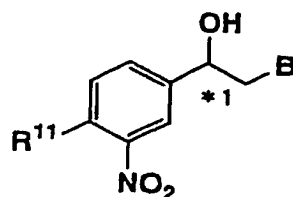
(57) 要約:

糖尿病、肥満、高脂血症等の治療に有用な 2-[N-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチル]]アミノ-1-[(3-メチルスルホニルアミノ)フェニル]エタノール等の三環性アミノアルコール誘導体の製造方法およびその製造に有用な下記式(5)、

(6)等で表される中間体を提供する。三環性アミノアルコール誘導体の製造中間体である 2-ハロ-1-(3-ニトロフェニル)エタノール誘導体および 1-(3-ニトロフェニル)オキシラン誘導体は、精製が容易であり、特に光学活性な 1-(3-ニトロフェニル)オキシラン誘導体は、最終生成物の光学純度の向上に有用である。



(5)



(6)

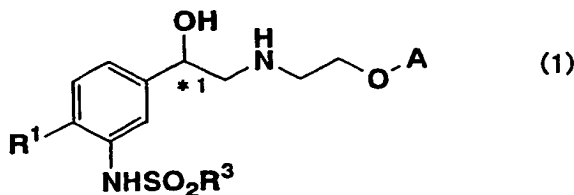
[式中 R<sup>11</sup>は、水素原子等、B は塩素原子等を示す。但し、\*1 は不斉炭素原子を示す。]

## 明 細 書

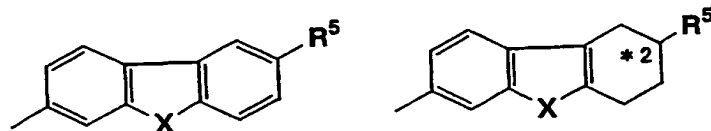
## 三環性アミノアルコール誘導体の製造方法

## 技術分野

本発明は糖尿病、肥満、高脂血症等の治療および予防に有用な一般式(1)



[式中、 $R^1$ は、水素原子、ハロゲン原子、または水酸基を示し、 $R^3$ は、低級アルキル基またはベンジル基を示す。但し、\*1は不斉炭素原子を示す。Aは、下記置換基



(式中、Xは、NH、OまたはSを示し、 $R^5$ は、水素原子、水酸基、アミノ基またはアセチルアミノ基を示す。\*2は $R^5$ が水素原子でないときに不斉炭素原子を示す。)のいずれかを示す。]で表される三環性アミノアルコール誘導体またはその塩の新規な製造方法、およびその製造方法において有用な中間体に関するものである。

## 背景技術

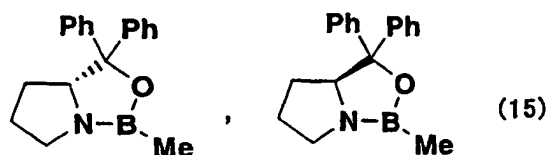
上述の一般式(1)の化合物は、特開平9-249623号公報(WO97/25311公報)およびWO99/01431公報に、詳細な製造法が開示され、また、その化合物が、糖尿病、肥満、高脂血症等の治療および予防に極めて有用である旨が記載されている。

しかしながら、本発明者の検討によれば、上述の公知の製造方法は必ずしも実用的とはいえず、さらに、短工程で工業的に作業性の良い、簡便かつ安価なコストの、より実用的な製造プロセスを模索する必要も想定できる。

## 発明の開示

## 第 1 章

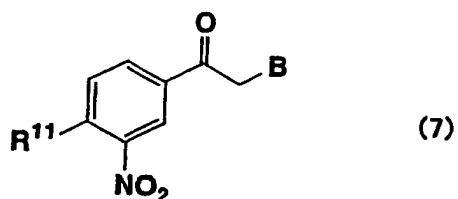
本発明者が検討した結果、例えば、上述の一般式（１）の化合物の従来の製造方法においては、多段階の工程が必要であること、および、数回のカラムクロマトグラフィー等の精製作業が必要であるとの問題点があり、必ずしも収率的にも好ましいものではなかった。また、特に最終的に光学異性体、例えばR体の一般式（１）の化合物を取得する場合には、上記の問題点に加えて、これら公報に開示された方法における合成経路において、カルボニル基の還元反応は、下記の一般式（１５）



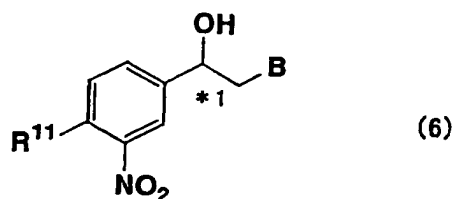
で示されたキラル補助剤の存在下、ボランを還元剤として用いることが開示されており、このキラル補助剤は非常に高価で、調製が煩雑であり、しかも発火性がある危険な物質で、さらに、その不斉還元反応において厳密な無水条件、温度制御、煩雑な操作等が必要になること等の工業的に実施する際の問題点が残されていた。

これらの問題点を解決するために、本発明者は種々の合成方法を検討した結果、好ましい合成方法を確立することに成功し、本発明を完成するに至った。

即ち、本発明の合成経路の態様は、一般式（７）

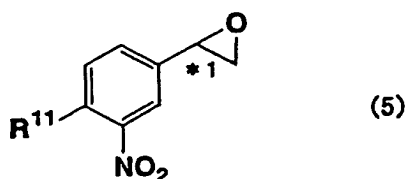


〔式中、 $R^{11}$ は、水素原子、ハロゲン原子、または保護化された水酸基を示し、 $B$ は、塩素原子または臭素原子を示す。〕で表される化合物を還元して、一般式（６）

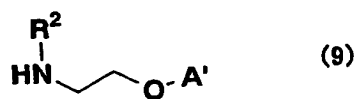


〔式中、 $R^{11}$ および $B$ は、前記とそれぞれ同じ意味を有する。但し、\* 1 は不斉炭素原子

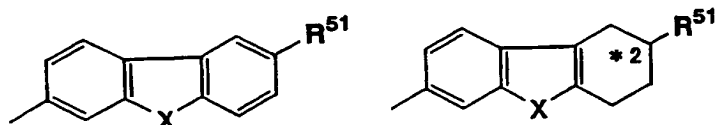
を示す。] で表されるハロヒドリンを生成せしめ、該ハロヒドリンをアルカリ条件下で、  
一般式 (5)



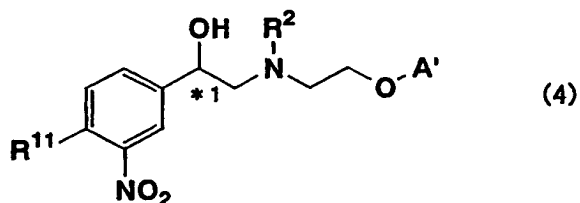
[式中、 $R^{11}$ および\*1は、前記とそれぞれ同じ意味を有する。] で表されるエポキシ体  
となし、次いで該エポキシ体と一般式 (9)



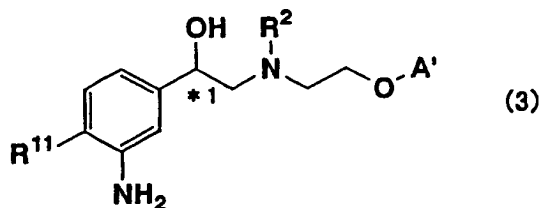
[式中、 $R^2$ は、アミノ基の保護基を示し、 $A'$  は、下記置換基



(式中、 $X$ は、 $NH$ 、 $O$ または $S$ を示し、 $R^{51}$ は、水素原子、保護基で保護された水酸基、  
保護基で保護されたアミノ基またはアセチルアミノ基を示す。\*2は $R^{51}$ が水素原子でな  
いときに不斉炭素原子を示す。) のいずれかを示す。] で表される化合物とを反応させ、  
一般式 (4)

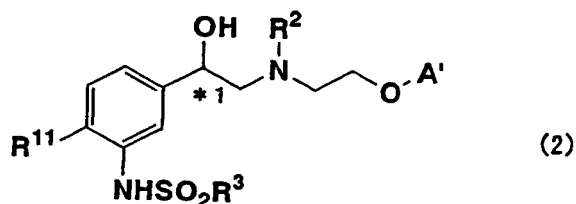


[式中、 $R^{11}$ 、 $R^2$ 、 $A'$  および\*1は、前記とそれぞれ同じ意味を有する。] で表され  
るアミノアルコールを生成せしめて、さらにニトロ基を還元して、一般式 (3)

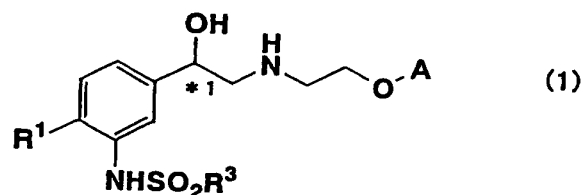


[式中、 $R^{11}$ 、 $R^2$ 、 $A'$  および\*1は、前記とそれぞれ同じ意味を有する。] で表され

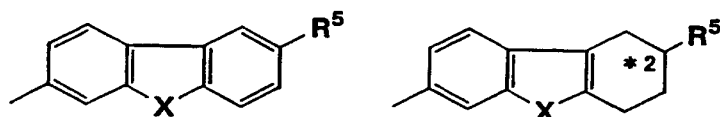
るアニリン誘導体を生成せしめて、該アニリン誘導体とスルホン化剤とを反応させて、一般式（2）



〔式中、 $R^3$ は、低級アルキル基またはベンジル基を示し、 $R^{11}$ 、 $R^2$ 、 $A'$  および\*1は、前記とそれぞれ同じ意味を有する。〕で表されるアミノアルコールを生成せしめて、さらに一括または段階的に保護基を脱保護することにより、一般式（1）



〔式中、 $R^1$ は、水素原子、ハロゲン原子、または水酸基を示す。 $R^3$ および\*1は、前記とそれぞれ同じ意味を有する。 $A$ は下記置換基



（式中、 $X$ は $NH$ 、 $O$ または $S$ のいずれかを示し、 $R^5$ は、水素原子、水酸基、アミノ基またはアセチルアミノ基を示す。\*2は $R^5$ が水素原子でないときに不斉炭素原子を示す。）のいずれかを示す。〕で表される化合物の製造方法である。

上記の合成経路の態様において、一般式（7）、（5）の化合物は結晶性が良好であり、カラム精製することなく、再結晶等の操作により次の反応工程に使用することのできる好ましい中間体である。特に、一般式（5）の化合物は、再結晶により光学純度の向上が可能であり、有用な中間体である。

具体的に、一般式（7）の化合物を例示すると、2-クロロ-1-(3-ニトロフェニル)エタノン、2-クロロ-1-(4-ベンジルオキシ-3-ニトロフェニル)エタノン、2-クロロ-1-(4-クロロ-3-ニトロフェニル)エタノン、2-クロロ-1-(4-ブロモ-3-ニトロフェニル)エタノン、2-ブロモ-1-(3-ニトロフェニル)エ



タノン、2-ブロモ-1-(4-ベンジルオキシ-3-ニトロフェニル)エタノン、2-ブロモ-1-(4-クロロ-3-ニトロフェニル)エタノン、2-ブロモ-1-(4-ブロモ-3-ニトロフェニル)エタノン等が挙げられる。

また、具体的に一般式(5)の化合物を例示すると、(±)-1-(3-ニトロフェニル)オキシラン、(±)-1-(4-ベンジルオキシ-3-ニトロフェニル)オキシラン、(±)-1-(4-クロロ-3-ニトロフェニル)オキシラン、(±)-1-(4-ブロモ-3-ニトロフェニル)オキシラン等が挙げられる。特に、(R)-1-(3-ニトロフェニル)オキシラン、(R)-1-(4-ベンジルオキシ-3-ニトロフェニル)オキシラン、(R)-1-(4-クロロ-3-ニトロフェニル)オキシラン、(R)-1-(4-ブロモ-3-ニトロフェニル)オキシラン等が好ましい例として挙げられる。

上述の工程において、一般式(7)で表される化合物を還元して、一般式(6)で表される化合物を生成せしめる工程は、特に特徴的な工程である。

具体的に、一般式(6)の化合物を例示すると、(±)-2-クロロ-1-(3-ニトロフェニル)エタノール、(±)-2-クロロ-1-(4-ベンジルオキシ-3-ニトロフェニル)エタノール、(±)-2-クロロ-1-(4-クロロ-3-ニトロフェニル)エタノール、(±)-2-クロロ-1-(4-ブロモ-3-ニトロフェニル)エタノール、(±)-2-ブロモ-1-(3-ニトロフェニル)エタノール、(±)-2-ブロモ-1-(4-ベンジルオキシ-3-ニトロフェニル)エタノール、(±)-2-ブロモ-1-(4-クロロ-3-ニトロフェニル)エタノール、(±)-2-ブロモ-1-(4-ブロモ-3-ニトロフェニル)エタノール等が挙げられる。特に、(R)-2-クロロ-1-(3-ニトロフェニル)エタノール、(R)-2-クロロ-1-(4-ベンジルオキシ-3-ニトロフェニル)エタノール、(R)-2-クロロ-1-(4-クロロ-3-ニトロフェニル)エタノール、(R)-2-クロロ-1-(4-ブロモ-3-ニトロフェニル)エタノール、(R)-2-ブロモ-1-(3-ニトロフェニル)エタノール、(R)-2-ブロモ-1-(4-ベンジルオキシ-3-ニトロフェニル)エタノール、(R)-2-ブロモ-1-(4-クロロ-3-ニトロフェニル)エタノール、(R)-2-ブロモ-1-(4-ブロモ-3-ニトロフェニル)エタノール等が好ましい例として挙げられる。

また、上述の工程において、一般式(1)で表される化合物の光学異性体の一方を取得する場合には、一般式(7)の化合物を不斉還元することが好ましく、その場合には、取得される一般式(6)のハロヒドリン、一般式(5)、(4)、(3)、(2)および一

般式(1)で表される化合物が、いずれか一方の光学異性体となり、特徴的な工程である。

上記の合成経路において、一般式(4)および(3)の化合物は新規物質であり、必ずしもカラム精製することなく、再結晶等の操作により次の反応工程に使用できる可能性のある好ましい中間体である。

具体的に一般式(4)の化合物を例示すると、(±)-2-[N-ベンジル-N-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチル]]アミノ-1-(3-ニトロフェニル)エタノール、(±)-2-[N-ベンジル-N-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチル]]アミノ-1-(4-ベンジルオキシ-3-ニトロフェニル)エタノール、(±)-2-[N-ベンジル-N-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチル]]アミノ-1-(4-クロロ-3-ニトロフェニル)エタノール、(±)-2-[N-ベンジル-N-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチル]]アミノ-1-(4-ブロモ-3-ニトロフェニル)エタノール、およびその塩等が挙げられる。さらに、(R)-2-[N-ベンジル-N-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチル]]アミノ-1-(3-ニトロフェニル)エタノール、(R)-2-[N-ベンジル-N-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチル]]アミノ-1-(4-ベンジルオキシ-3-ニトロフェニル)エタノール、(R)-2-[N-ベンジル-N-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチル]]アミノ-1-(4-クロロ-3-ニトロフェニル)エタノール、(R)-2-[N-ベンジル-N-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチル]]アミノ-1-(4-ブロモ-3-ニトロフェニル)エタノール、およびその塩等が好ましい例として挙げられる。

さらに、具体的に一般式(3)の化合物を例示すると、(±)-2-[N-ベンジル-N-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチル]]アミノ-1-(3-アミノフェニル)エタノール、(±)-2-[N-ベンジル-N-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチル]]アミノ-1-(3-アミノ-4-ベンジルオキシフェニル)エタノール、(±)-2-[N-ベンジル-N-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチル]]アミノ-1-(3-アミノ-4-クロロフェニル)エタノール、(±)-2-[N-ベンジル-N-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチル]]アミノ-1-(3-アミノ-4-ブロモフェニル)エタノール、およびその塩等が挙げられる。さらに、(R)-2-[N-ベンジル-N-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチル]]アミノ-1-(3-アミノフェニル)エタノール、(R)-

2-[N-ベンジル-N-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチル]]アミノ-1-(3-アミノ-4-ベンジルオキシフェニル)エタノール、(R)-2-[N-ベンジル-N-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチル]]アミノ-1-(3-アミノ-4-クロロフェニル)エタノール、(R)-2-[N-ベンジル-N-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチル]]アミノ-1-(3-アミノ-4-ブロモフェニル)エタノール、およびその塩等が好ましい例として挙げられる。

上記の合成経路において、一般式(5)の化合物と一般式(9)の化合物とのカップリング反応は、一般式(5)の化合物の $R^{11}$ が水素原子またはハロゲン原子である場合により好ましい。

本明細書は、本願の優先権の基礎である日本国特許出願平成11年第250848号、特願2000-30826号およびの明細書および／または図面に記載される内容を包含する。

#### 発明を実施するための最良の形態

本願発明において、 $R^{11}$ および $R^1$ としては、水素原子、ハロゲン原子、水酸基( $R^{11}$ においては、保護化された水酸基である)が挙げられ、特に水素原子またはハロゲン原子が好ましい例として挙げられる。このハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられ、特に塩素原子、臭素原子が好ましい例として挙げられる。

低級アルキル基の「低級」とは、炭素数1~6の炭素を含む直鎖状もしくは分枝状の飽和炭化水素を意味し、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル、ヘキシル等の直鎖状または分岐状のアルキル基および、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等の環状アルキルが好ましい例として挙げられ、特に好ましくはメチルが例示される。

$R^3$ としては、前述の低級アルキル基が好ましく、特にメチル基が好ましい。また、ベンジル基も好ましい例として例示される。

$R^2$ は、アミノ基の保護基であるが、このアミノ基の保護基としては、例えば、アシル基、あるいは容易に脱保護可能なアラルキル基等が例示される。容易に脱保護可能なアラルキル基としては、例えば、炭素数7から16の炭素を含むアラルキル基が用いられ、具体的には、ベンジル基、フェネチル基、3-フェニルプロピル基、4-フェニルブチル基等、および(1-ナフチル)メチル基、2-(1-ナフチル)エチル基、2-(2-ナフチル)エチル基等が挙げられ、フェニル基およびナフチル基上に、例えば、アルキル基、

アルコキシ基、ハロゲン原子等の適当な置換基を適当な位置に有していても良い。特に好ましくはベンジル基が例示される。

Bとしては、特に塩素原子であることが好ましい。

Aとしては、特にカルバゾール基であることが好ましい。

R<sup>5</sup>としては水素原子が好ましい例として挙げられる。また、水酸基であることも好ましい。R<sup>51</sup>としては水素原子が好ましい例として挙げられる。またR<sup>51</sup>としては、保護基で保護された水酸基であることが好ましい。

上記の一般式(1)、(2)、(3)、(4)、(5)、および(6)の各化合物において、\*1は不斉炭素原子を示し、2つの光学異性体が存在する。従って、これらの化合物は光学的に純粋な異性体のみならず、任意の2つの異性体混合物も本発明の範囲内に包含される。薬理活性の発現という点からは、例えば不斉炭素の好ましい配置は絶対配置Rが例示される。

\*2は不斉炭素原子を示し、2つの光学異性体が存在する。従って、これらの化合物は、光学的に純粋な異性体のみならず、任意の2つの異性体混合物も本発明の範囲内に包含される。

R<sup>11</sup>における水酸基の保護基としては、通常使用されるものであれば特に限定されないが、例えば通常容易にかつ選択的に脱保護できる保護基として、アラルキル基、トリアルキルシリル基、アルコキシアルキル基、アシル基等が好ましい例として例示される。これらの水酸基の保護基の導入、脱保護に際しては、成書(例えば、グリーン(T. W. Greene)、ウッツ(P. G. M. Wuts)ら、プロテクティブ グループス イン オーガニック シンセシス(Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley-Interscience Publication))に記載されている公知の方法が用いられるが、例えばベンジル基の導入においては、酸捕足剤の存在下、フェノールに塩化ベンジル、臭化ベンジル、ヨウ化ベンジル、またはスルホン酸ベンジル等のベンジル化剤を作用させる例が例示される。ベンジル化剤の添加量は、フェノールに対して、通常、1~5倍モル程度が例示される。この反応は、通常媒体中で行われることが好ましい。媒体としては、アセトン、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、アセトニトリル、ベンゼン、トルエン、ジクロロメタン、クロロホルム、水、メタノール、エタノール等が挙げられ、N,N-ジメチルホルムアミドが好ましい例として例示される。媒体の使用量としては、フェノール1gあたり、1~5ml程度が例

示される。酸捕足剤としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、水素化ナトリウム、ナトリウム等が挙げられ、炭酸カリウムが好ましい例として例示される。この酸捕足剤の添加量は、アルコールに対して、通常、1～5倍モル程度が例示される。この反応は、通常、 $-20 \sim 150^{\circ}\text{C}$ 、特に、 $0 \sim 100^{\circ}\text{C}$ 程度で実施することが好ましく、例えば、1～5時間反応させることが好ましい。

水酸基の保護基の除去は、例えば、ベンジル基の場合にはラネーニッケル、パラジウム-炭素または水酸化パラジウム-炭素等の触媒を用い、水素化分解することにより行うことができる。触媒の使用量は、ベンジルエーテルに対して、通常、1～20重量%程度が例示される。この反応は、通常、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、酢酸等の媒体中で行うことが好ましい。媒体の使用量としては、ベンジルエーテル1gあたり、1～5ml程度が例示される。この反応は水素雰囲気下で行われるが、水素圧としては、通常、1～10気圧、特に、1～3気圧程度が好ましい例として例示される。さらに、この反応は通常、 $-10 \sim 100^{\circ}\text{C}$ で行われ、例えば、1～24時間反応させることが好ましい。

アセチル基の除去は、例えば、酢酸エステルに炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の塩基を作用させ、加水分解することにより行うことができる。塩基の添加量としては、酢酸エステルに対して、通常、0.1～10倍モル程度が例示される。この反応は、通常、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、あるいはそれらと水との混合媒体中で行うことが好ましく、その使用量としては、酢酸エステル1gあたり、通常、1～5ml程度が例示される。この反応は、通常、 $-20 \sim 100^{\circ}\text{C}$ 、特に、 $0 \sim 50^{\circ}\text{C}$ 程度で実施することが好ましく、例えば、1～5時間反応させることが好ましい。

アミノ基の保護基の脱保護に際しては、成書（例えば、グリーン（T. W. Greene）、ウッツ（P. G. M. Wuts）ら、プロテクティブ グループス イン オーガニック シンセシス（Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley-Interscience Publication））に記載されている公知の方法が用いられるが、例えば、ベンジル基の場合にはラネーニッケル、パラジウム-炭素または水酸化パラジウム-炭素等の触媒を用い、水素化分解することにより除去することができる。触媒の使用量は、保護アミンに対して、通常、1～20重量%程度が例示される。この反応は、通常、メタノール、エタノール、テトラヒドロ

フラン、酢酸等の媒体中で行うことが好ましい。媒体の使用量としては、保護アミン1gあたり、1～50ml程度が例示される。この反応は水素雰囲気下で行われるが、水素圧としては、通常、1～10気圧、特に、1～3気圧程度が好ましい例として例示される。

さらに、この反応は通常、 $-10 \sim 100^{\circ}\text{C}$ で行われ、例えば、1～24時間反応させることが好ましい。但し、 $R^{11}$ がハロゲン原子の場合には、文献（コリーダ（M. K o r e e d a）ら、ジャーナル オブ オーガニック ケミストリー（J. O r g . C h e m .）49巻、2081頁、1984年およびグーベルト（S. G u b e r t）ら、シンセシス（S y n t h e s i s）4巻、318頁、1991年）に記載されている方法に従い脱保護する。

アセチル基の場合には、例えば、塩基性条件下における上述の酢酸エステルの加水分解法に準じて行う例が例示されるが、アミノ基の保護基としてアシル基を用いた場合には、この加水分解反応は、通常、室温～ $100^{\circ}\text{C}$ 程度で行う方法が好ましい例として例示される。

水酸基およびアミノ基の保護基の除去は、段階的に行なっても、一括して行なってもよいが、例えば、 $R^{11}$ がベンジルオキシ基であり、 $R^2$ がベンジル基である組み合わせにおいては、同一条件により脱保護が可能であって、一括して脱保護することが好ましい。また、 $R^{11}$ がベンジルオキシ基であり、 $R^2$ がアセチル基である組み合わせにおいては、例えば、 $R^2$ のアセチル基を脱保護した後、 $R^{11}$ のベンジル基を脱保護する段階的な脱保護の例が挙げられる。但し、その順序はこれらに限定されるものでなく、化合物の物性等により適宜選択して行なうことが好ましい。各々の保護基を脱保護する際の条件は前述の通りである。またこれらは、特開平9-249623号公報に記載の方法を参考にすることができる。

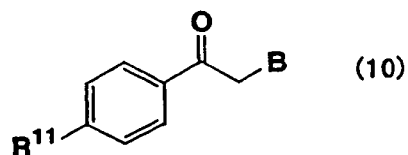
一般式（1）の化合物としては、2-[N-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチル]]アミノ-1-[(3-メチルスルホニルアミノ)フェニル]エタノール、2-[N-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチル]]アミノ-1-[(4-ヒドロキシ-3-メチルスルホニルアミノ)フェニル]エタノール、2-[N-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチル]]アミノ-1-[(4-クロロ-3-メチルスルホニルアミノ)フェニル]エタノール、2-[N-[2-(9H-カルバゾール-2-イルオキシ)エチル]]アミノ-1-[(4-ブロモ-3-メチルスルホニルアミノ)フェニル]エタノール、およびその塩等が例示され、特に好ましい例として該化合

物のR体が例示される。

一般式(1)の化合物に関する本発明の製造方法を、以下にさらに詳細に説明する。

即ち、一般式(7)の化合物を還元して一般式(6)のハロヒドリンを得る。次いでアルカリ条件下、一般式(5)で表されるエポキシ体を生成せしめ、次いで一般式(9)で表される化合物と反応させ、一般式(4)で表されるアミノアルコールを生成せしめて、ニトロ基を還元し、一般式(3)で表されるアニリン誘導体を生成せしめ、さらに引き続いてスルホン化剤と反応せしめ、一般式(2)で表されるアミノアルコールを生成せしめ、最後に一括または段階的に保護基を脱保護することにより、一般式(1)の化合物が得られる。

一般式(7)の化合物は、一般式(10)

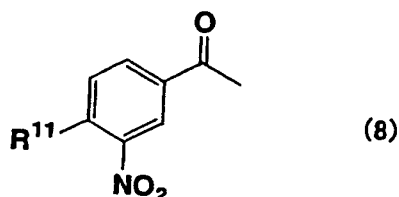


[式中、 $R^{11}$ およびBは、前記とそれぞれ同じ意味を有する。]で表される化合物を、公知のニトロ化剤、例えば、混酸、発煙硝酸、濃硫酸-硝酸カリウム、無水酢酸-硝酸カリウム等を用いてニトロ化することにより取得できる。このニトロ化は、例えば、文献(ガ-グ(H. G. Garg)ら、ジャーナル オブ ケミカル ソサイエティー(J. Chem. Soc. C) 4巻、607頁、1969年)に記載の反応と類似の方法に従って行うことができる。

一般式(10)の化合物は、 $R^{11}$ が水素原子の場合は、市販品(アルドリッチ社製)をそのまま用いることができるが、 $R^{11}$ が保護化された水酸基の場合には、市販品(カーラインダストリー社製)の水酸基を上述の方法により保護化することによって取得できる。 $R^{11}$ がハロゲン原子の場合には、市販(アルドリッチ社製)の4'-ハロアセトフェノンのケトン基の $\alpha$ 位を、塩素化または臭素化することにより取得できる。塩素化および臭素化は、通常使用される塩素化剤または臭素化剤を用いて行うことができる。塩素化剤としては、例えば、塩素、塩化スルフリル、塩化セレンニル、次亜塩素酸、N-クロロコハク酸イミド、塩化第二銅、四級アンモニウム ポリクロリド、ヘキサクロロ-2, 4-シクロヘキサジエン、3-クロロ過安息香酸-塩化水素-N, N-ジメチルホルムアミドの複合剤等が例示される。また、臭素化剤としては、臭素、N-ブロモコハク酸イミド、臭化

第二銅、四級アンモニウム ポリブロミド等が例示される。

また、一般式(7)の化合物は、一般式(8)



[式中、 $R^{11}$ は前記と同様の意味を示す。]で表される化合物のケトン基の $\alpha$ 位を塩素化または臭素化することによっても得られる。塩素化および臭素化は、上記と同様の塩素化剤または臭素化剤を用いて行うことができる。

一般式(8)の化合物は、 $R^{11}$ が水素原子または塩素原子の場合には市販品(ICNファーマシューティカルズ社製)をそのまま用いることができるが、 $R^{11}$ が塩素原子以外のハロゲン原子の場合には、市販(アルドリッチ社製)の4'-ハロアセトフェノンを、上記と同様の条件下でニトロ化することにより取得できる。 $R^{11}$ が保護化された水酸基の場合には、市販(アルドリッチ社製)の4'-ヒドロキシ-3'-ニトロアセトフェノンの水酸基を上述の方法により保護化することによって取得できる。

一般式(6)の化合物は、上記一般式(7)の化合物を、公知の還元剤によって還元することにより取得できる。還元剤としては、例えば、水素化ホウ素ナトリウム、アルミニウムイソプロポキシド、トリアルキルシラン等が挙げられ、水素化ホウ素ナトリウム等の金属水素化物による還元等が好ましい例として例示される。水素化ホウ素ナトリウムの添加量は、一般式(6)の化合物に対して、通常、0.5~3倍モル程度が例示される。この反応は、通常、低級アルコール媒体中にて行われることが好ましい。低級アルコールとしては、メタノール、エタノール、2-プロパノール等が挙げられ、エタノールが好ましい例として例示される。低級アルコールの使用量としては、一般式(7)の化合物1gあたり、通常、1~5ml程度が例示されるが、溶解性が低い場合には、一般式(7)の化合物1gあたり、通常、1~5ml程度のテトラヒドロフランを補助溶媒として添加することが好ましい例として例示される。この反応は、通常、-20~50℃、特に、0℃~室温程度で実施することが好ましく、例えば、1~5時間程度反応させることが好ましい。

また、一般式(6)における\*1に関して、RまたはSのいずれかの光学異性体を得ようとする場合には、各種の文献(阿知波ら、例えば、Chem. Pharm. Bull., 43巻、748頁、1995年または野依ら、ジャーナル オブ アメリカン ケミカル



ソサイエティ (J. Am. Chem. Soc.) 118巻, 2521頁, 1996年) により公知の不斉還元触媒の存在下、水素供給化合物とともに不斉還元すればよい。

従来、WO 97/20789号公報や、特開平9-157196号公報によれば、ケトンから光学活性なアルコールを合成するに際して、各種説明されている。上記の不斉還元触媒は、金属錯体と配位子とからあらかじめ調製して不斉還元反応を行うか、または反応系内で金属錯体と配位子とから調製して用いても良い。即ち、金属錯体は、各種の遷移金属が配位子を持つものとして使用されるが、特に好適には、例えば、 $MX_mLn$  (ここで、Mは、鉄、コバルト、ニッケル、ルテニウム、ロジウム、イリジウム、オスミウム、パラジウム、白金などの第VIII族の遷移金属であり、Xは水素、ハロゲン原子、カルボキシル基、ヒドロキシ基、アルコキシ基等を示し、Lは芳香族化合物やオレフィン化合物等の中性配位子を示す。m、nは整数を示す。) で表すことができる遷移金属錯体が用いられる。

これらの遷移金属錯体における遷移金属としては、ルテニウムが望ましいものの一つである。前記の中性配位子が芳香族化合物である場合は、例えば単環式芳香族化合物が例示される。ここで、前記芳香族化合物は、各種の置換基、例えば、水素原子、飽和あるいは不飽和の炭化水素基、アリル基、あるいは異原子を含む官能基等で置換されていてもよく、任意の個数、任意の位置に置換してもよい。置換基としては、さらに詳しくは、メチル、エチル、プロピル、i-プロピル、ブチル、t-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル等のアルキル基、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等のシクロアルキル基、ベンジル、ビニル、アリルなどの不飽和炭化水素等の基、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アルコキシカルボニル基等の異原子を含む官能基を挙げることができる。

さらに、金属錯体の具体的な例としては、例えば以下の例が挙げられる。

[ (S,S) -N- (p-トルエンスルホニル) -1,2-ジフェニルエチレンジアミン] ベンゼンルテニウム錯体、[ (S,S) -N- (p-トルエンスルホニル) -1,2-ジフェニルエチレンジアミン] (p-シメン) ルテニウム錯体、[ (S,S) -N-メタンスルホニル-1,2-ジフェニルエチレンジアミン] ベンゼンルテニウム錯体、[ (S,S) -N-トリフルオロメタンスルホニル-1,2-ジフェニルエチレンジアミン] メシチレンルテニウム錯体、[ (S,S) -N-メタンスルホニル-1,2-ジフェニルエチレンジアミン] (p-シメン) ルテニウム錯体、[ (S,S) -N-ベンゼンスルホニル-1,2-ジ

フェニルエチレンジアミン] (p-シメン) ルテニウム錯体、[(S,S)-N-(p-フルオロベンゼンスルホニル)-1,2-ジフェニルエチレンジアミン] (p-シメン) ルテニウム錯体、[(S,S)-N-トリフルオロメタンスルホニル-1,2-ジフェニルエチレンジアミン] (p-シメン) ルテニウム錯体、[(S,S)-N-(p-メトキシベンゼンスルホニル)-1,2-ジフェニルエチレンジアミン] (p-シメン) ルテニウム錯体、[(S,S)-N-メタンスルホニル-1,2-ジフェニルエチレンジアミン] メシチレンルテニウム錯体、[(S,S)-N-(p-トルエンスルホニル)-1,2-ジフェニルエチレンジアミン] メシチレンルテニウム錯体、ヒドリド-[(S,S)-N-(p-トルエンスルホニル)-1,2-ジフェニルエチレンジアミン] ベンゼンルテニウム錯体、ヒドリド-[(S,S)-N-(p-トルエンスルホニル)-1,2-ジフェニルエチレンジアミン] (p-シメン) ルテニウム錯体、ヒドリド-[(S,S)-N-メタンスルホニル-1,2-ジフェニルエチレンジアミン] ベンゼンルテニウム錯体、ヒドリド-[(S,S)-N-トリフルオロメタンスルホニル-1,2-ジフェニルエチレンジアミン] メシチレンルテニウム錯体、ヒドリド-[(S,S)-N-メタンスルホニル-1,2-ジフェニルエチレンジアミン] (p-シメン) ルテニウム錯体、ヒドリド-[(S,S)-N-ベンゼンスルホニル-1,2-ジフェニルエチレンジアミン] (p-シメン) ルテニウム錯体、ヒドリド-[(S,S)-N-(p-フルオロベンゼンスルホニル)-1,2-ジフェニルエチレンジアミン] (p-シメン) ルテニウム錯体、ヒドリド-[(S,S)-N-トリフルオロメタンスルホニル-1,2-ジフェニルエチレンジアミン] (p-シメン) ルテニウム錯体、ヒドリド-[(S,S)-N-(p-メトキシベンゼンスルホニル)-1,2-ジフェニルエチレンジアミン] (p-シメン) ルテニウム錯体、ヒドリド-[(S,S)-N-メタンスルホニル-1,2-ジフェニルエチレンジアミン] メシチレンルテニウム錯体、ヒドリド-[(S,S)-N-(p-トルエンスルホニル)-1,2-ジフェニルエチレンジアミン] メシチレンルテニウム錯体、クロロ-[(S,S)-N-(p-トルエンスルホニル)-1,2-ジフェニルエチレンジアミン] ベンゼンルテニウム錯体、クロロ-[(S,S)-N-(p-トルエンスルホニル)-1,2-ジフェニルエチレンジアミン] (p-シメン) ルテニウム錯体、クロロ-[(S,S)-N-メタンスルホニル-1,2-ジフェニルエチレンジアミン] ベンゼンルテニウム錯体、クロロ-[(S,S)-N-トリフルオロメタンスルホニル-1,2-ジフェニルエチレンジアミン] メシチレンルテニウム錯体、クロロ-[(S,S)-N-メタンスルホニル-1,2-ジフェニルエチレンジアミン] (p-シメン) ルテ

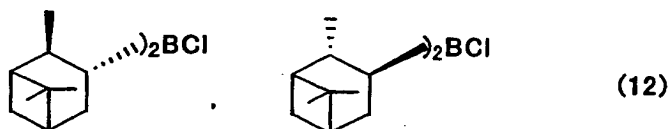
ニウム錯体、クロロ-[(S,S)-N-ベンゼンスルホニル-1,2-ジフェニルエチレンジアミン] (p-シメン) ルテニウム錯体、クロロ-[(S,S)-N-(p-フルオロベンゼンスルホニル)-1,2-ジフェニルエチレンジアミン] (p-シメン) ルテニウム錯体、クロロ-[(S,S)-N-トリフルオロメタンスルホニル-1,2-ジフェニルエチレンジアミン] (p-シメン) ルテニウム錯体、クロロ-[(S,S)-N-(p-メトキシベンゼンスルホニル)-1,2-ジフェニルエチレンジアミン] (p-シメン) ルテニウム錯体、クロロ-[(S,S)-N-メタンスルホニル-1,2-ジフェニルエチレンジアミン] メシチレンルテニウム錯体、クロロ-[(S,S)-N-(p-トルエンズルホニル)-1,2-ジフェニルエチレンジアミン] メシチレンルテニウム錯体等の1,2-ジフェニルエチレンジアミン-ルテニウム錯体である。以上の金属錯体は、そのまま本発明の触媒として用いることができる。

また、以下のロジウム錯体と、以下のキラルホスフィン配位子とを反応せしめて取得できる触媒を用いて、不斉還元することも知られている。例えば、ロジウム錯体としては、 $[Rh(nbd)_2]ClO_4$  (式中、nbdは、ノルボルナジエンを意味する。) や  $[Rh(nbd)Cl]_2$  や、 $[Rh(cod)Cl]_2$  (式中、codは、シクロオクター-1,5-ジエンを意味する。) 等が知られている。また、キラルホスフィン配位子としては、例えば、(2R,3R)-2,3-ビス(ジフェニルホスフィノ)-ビスクロ[2,2,1]ヘプト-5-エン [略称;(R,R)-NORPHOS]、(R)-5,5'-ジメトキシ-4,4',6,6'-テトラメチル-2-ジフェニルホスフィノ-2'-ジシクロヘキシルホスフィノ-1,1'-ビフェニル [略称;(R)-MOC-BIMOP]、(R)-5,5'-ジメトキシ-4,4',6,6'-テトラメチル-2,2'-ビス(ジシクロヘキシルホスフィノ)-1,1'-ビフェニル [略称;(R)-Cy-BIMOP]、(2S,3S)-1,4-ビス[ビス(4-メトキシ-3,5-ジメチルフェニル)ホスフィノ]-2,3-O-イソプロピリデン-2,3-ブタンジオール [略称;(S,S)-MOD-DIOP]、(2S,3S)-1,4-ビス(ジフェニルホスフィノ)-2,3-O-イソプロピリデン-2,3-ブタンジオール [略称;(S,S)-DIOP]、(2S,3S)-1-ジフェニルホスフィノ-4-ジシクロヘキシルホスフィノ-2,3-O-イソプロピリデン-2,3-ブタンジオール [略称;(S,S)-DIOCP]、(R)-1-[(S)-1',2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセニル] エタノール [略称;(R)-(S)-BPPFOH]、(S)-1-[(S)-1',2'-ビス

ス（ジフェニルホスフィノ）フェロセニル] エタノール [略称； (S) - (S) - B P P F O H]、(1 S, 2 S) - 1 - (ジフェニルホスフィノ) - 2 - [(ジフェニルホスフィノ) メチル] シクロペンタン [略称； (S, S) - P P C P]、(1 R, 2 R) - 1 - (ジシクロヘキシルホスフィノ) - 2 - [(ジフェニルホスフィノ) メチル] シクロペンタン [略称； (R, R) - C P C P] が例示される。

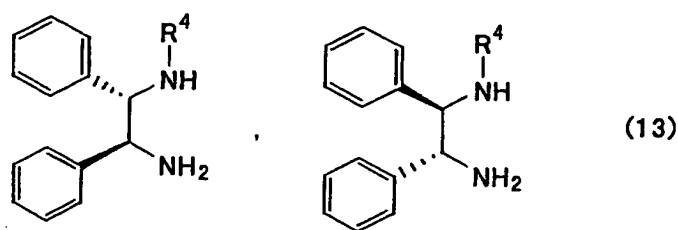
また、触媒量のキラル補助剤（シス-1-アミノ-2-インダノール、あるいはシス-1-アミノ-2-テトラロール）の存在下、一般式（7）の化合物をボランで還元する方法も好ましい例として挙げられる。これらの反応は、文献（ヘット（R. Hett）ら、オーガニック プロセス リサーチ アンド ディベロップメント（Org. Process Res. Dev.）2巻、96頁、1998年、あるいは、テトラヘドロン レターズ（Tetrahedron Letters）39巻、1705頁、1998年）に記載の方法に従って行えばよい。

また、不斉還元剤として、下式（12）



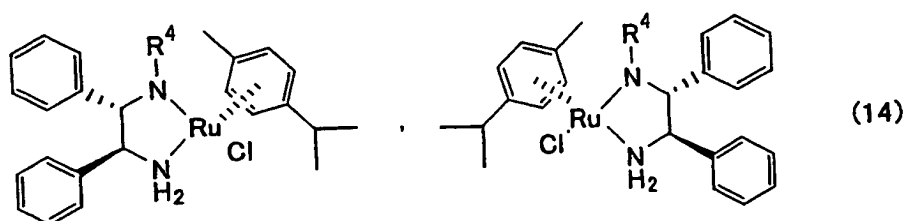
の化合物（ジイソピノカンフェイルクロロボラン）を化学量論量用いて不斉還元する方法も好ましい例として挙げられる。この反応は、文献（ブラウンら（H. C. Brown）、ジャーナル オブ オーガニック ケミストリー（J. Org. Chem.）54巻、1577頁、1989年）に記載の方法に従って行えばよい。

これら公知の不斉還元触媒、あるいはキラル補助剤の存在下にて不斉還元をする場合には、予め本発明におけるこれらの不斉還元が好ましく進行することを確認して適宜選択することができるが、若干選択に適するものが限定される可能性があり、特に好ましい例としては、例えば、 $[\text{RuCl}_2(\text{p-シメン})]_2$  のルテニウム錯体と、下記一般式（13）



[式中、 $\text{R}^4$ はp-トルエンスルホニル基、あるいはメタンスルホニル基を示す。] で表

されるキラルなエチレンジアミン配位子とを反応せしめて取得できる下式(14)



[式中、 $R^4$ は前記と同じ意味を表す。]で表されるいずれかの触媒が挙げられる。即ち、一般式(7)の化合物を、該ルテニウム錯体および適当な水素供給化合物の存在下、不斉還元することにより、光学活性の一般式(6)の化合物を取得することができる。

また、一般式(7)の化合物としては、Bが塩素原子であるものが特に好ましい例として挙げられる。これらの反応は、文献(野依ら、ジャーナル オブ アメリカン ケミカル ソサイエティ(J. Am. Chem. Soc.) 118巻、2521頁、1996年)に記載の方法に従って行えばよい。

一般式(7)の化合物を、1,2-ジフェニルエチレンジアミンルテニウム錯体により不斉還元するに際しては、該触媒の存在下、一般式(7)の化合物と水素供給化合物とを反応させればよい。通常、一般式(7)の化合物に対して、触媒は、0.001~1倍モル程度添加することが例示される。水素供給化合物として、水素ガス、メタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール等のアルコール系化合物、ギ酸とトリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン等のアミン類から成るコンプレックス、テトラリン、デカリン等の部分的飽和炭素結合を持つ不飽和炭化水素、複素環化合物、ヒドロキノン、亜リン酸等が例示され、特に好ましくは、1/100~100/1の混合比から成る、ギ酸とトリエチルアミンのコンプレックスを用いる例が例示される。ギ酸とトリエチルアミンのコンプレックスの添加量としては、通常、ギ酸の当量が、一般式(7)の化合物に対して1~10倍モル程度が例示される。また、上記の反応は、媒体中で実施することが好ましく、例えば、メタノール、エタノール、2-プロパノール等のアルコール系、アセトン、2-ブタノン等のアセトン系、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸ブチル等のエステル系、トルエン、キシレン等の芳香族系、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン系、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド等のホルムアミド系、ジメチルスルホキシド、スルホラン等のスルホキシド系、アセトニトリル等のニトリル系、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等のエーテル系の媒体が例示され、特に好ましくは、2-プロパノール等のアルコール系の媒体が挙げられ

る。

反応媒体は、一般式(7)の化合物に対して、通常0.1～100重量%程度が例示される。反応温度としては、-30～50℃程度で行われる。好ましくは、光学収率も良い-20℃～室温程度で行われる。反応時間としては、0.5～10日程度で行われる。好ましくは、1～3日程度である。

さらに、反応に際して塩基を存在せしめることも好ましく、その塩基としては、例えば水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、カリウムメトキシド、カリウム *t*-ブトキシド等が例示され、さらに、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、または水酸化リチウムが好ましい例として挙げられる。

ギ酸とトリエチルアミンのコンプレックスを水素供給源として使用する、上記の不斉還元反応は、一般式(7)のハロケトン、一般式(14)のルテニウム触媒、およびギ酸とトリエチルアミンのコンプレックスを、単に媒体中にて混合しておくだけの非常に簡便なものであり、特別な反応容器を必要とせず、コストや手間が省かれる好ましい方法であることが分かる。

シス-1-アミノ-2-インダノール、あるいはシス-1-アミノ-2-テトラロールを用いた不斉還元の場合は、一般式(7)の化合物を、これらのキラル補助剤の存在下、ボランにて還元すればよく、一般式(7)の化合物に対して、該キラル補助剤は、通常、0.05～0.3倍モル程度使用される。一般式(7)の化合物に対して、ボランは、通常、0.5～1倍モル程度使用される。反応媒体としては、トルエン、キシレン等の芳香族系、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等のエーテル系、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン系、ペンタン、ヘキサン等の飽和脂肪族系の媒体が用いられる。好ましくは、テトラヒドロフラン等のエーテル系の媒体が用いられる。反応温度は、-50～50℃程度が例示される。特に好ましくは、-20℃～室温程度で実施するのがよい。反応時間は、通常1～24時間程度であり、好ましくは、2～10時間程度である。

ジイソピノカンフェイルクロロボランを用いた不斉還元の場合は、一般式(7)の化合物を、一般式(12)のジイソピノカンフェイルクロロボランにて還元すればよく、一般式(7)の化合物に対して、該還元剤は、通常、1～10倍モル程度使用される。好ましくは、1～3倍モル程度である。反応媒体としては、トルエン、キシレン等の芳香族系、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等のエーテル系、ジクロロ

メタン、クロロホルム等のハロゲン系、ペンタン、ヘキサン等の飽和脂肪族系の媒体が用いられる。好ましくは、テトラヒドロフラン等のエーテル系の媒体が用いられる。反応温度は、通常 $-50 \sim 50^{\circ}\text{C}$ 程度、好ましくは、 $-20 \sim 0^{\circ}\text{C}$ 程度が例示される。通常は、低温の方が高光学収率が達成されることが多く好ましい。反応時間は、 $1 \sim 24$ 時間程度が例示される。好ましくは、 $5 \sim 15$ 時間程度である。

上記の不斉還元を実施する場合には、予め本発明におけるこれらの不斉還元反応が好ましく進行し、該アルコールが所望の立体配置を有することを確認して、必要な立体配置の不斉還元触媒あるいはキラル補助剤を適宜選択する必要がある。

別法として、一般式(5)の化合物は、3-ニトロスチレンを触媒の存在下直接酸化することにより得られる。即ち、例えば文献(J. P. Collmanら、ジャーナル オブ アメリカン ケミカル ソサイエティー(J. Am. Chem. Soc.)、121巻、460-461頁、1999年)に記載の方法により、市販の3-ニトロスチレン(アルドリッチ社製)を光学活性なポルフィリン錯体を用いて酸化することにより、所望の光学活性な一般式(5)の化合物が得られる。

一般式(5)の化合物は結晶性に優れ、再結晶により精製できるばかりでなく、光学純度の向上にも役立つ有用な中間体である。一般式(5)の化合物は、通常知られている方法により、一般式(6)の化合物から得られる。例えば、メタノール、エタノールなどのアルコール系、あるいはアセトン、2-ブタノンなどのアセトン系の媒体中、一般式(6)の化合物に対して、 $1 \sim 5$ 倍モル程度のアルカリを用いて、室温から使用する媒体の還流温度で反応させることが例示される。アルカリとしては、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどが挙げられる。

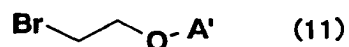
一般式(4)で示される化合物は新規化合物であり、本化合物は、一般式(5)で示される化合物に、一般式(9)で示される化合物を反応させることにより取得できる。この反応は、通常の媒体、例えばメタノール、エタノール、2-プロパノール、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ベンゼン、トルエン、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、スルホラン、ジクロロメタン、クロロホルムなどの媒体中で行うことができるが、2-ブタノールが特に好ましい例として挙げられる。媒体の使用量としては、一般式(5)で示される化合物1gあたり、通常、 $5 \sim 100\text{ml}$ 程度が例示される。一般式(5)で示される化合物、および一般式(9)で示される化合物は、等モル量使用することも多いが、好ましくは一般式(9)

で示される化合物を過剰量使用して実施される。この反応は、通常、室温～150℃程度、特に、50～120℃程度で実施することが好ましい。反応時間は反応条件等により適宜選択でき、通常は収率が最大となるところで終了すれば良い。

一般式(9)で表される化合物は、公知化合物である1級アミン( $\text{NH}_2-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{OA}'$ ) (特開平9-249623号に記載された方法により合成)を保護基 $\text{R}^2$ によって保護化することにより取得することができる。即ち、 $\text{R}^2$ がベンジル基である場合には、ベンズアルデヒドによって還元的アルキル化するか、ハロゲン化ベンジル、スルホン酸ベンジル等によってアルキル化すればよい。例えば、還元的アルキル化反応においては、ベンズアルデヒドの添加量は、1級アミンに対して、通常、1～1.5倍モル程度が例示される。この反応は、通常、テトラヒドロフラン、水、メタノール、エタノール等の媒体中で行うことが好ましいが、メタノールが特に好ましい例として例示される。媒体の使用量としては、1級アミン1gあたり、通常、10～100ml程度が例示される。この反応は、通常室温で実施することが好ましく、例えば、3～10時間反応させることが好ましい。

また、この反応は、通常白金族の触媒存在下で行われることが好ましい。白金族触媒としては、例えば、酸化白金が好ましい例として例示される。白金族触媒の使用量としては、1級アミンに対して、通常、0.01～0.1倍モル程度が例示される。さらに、この反応は水素雰囲気下で行われるが、水素圧としては、通常、1～10気圧、特に、1～3気圧程度が好ましい例として例示される。

別法として、一般式(9)の化合物は、 $\text{A}'-\text{OH}$ から2工程で合成できる。即ち、公知化合物の $\text{A}'-\text{OH}$ と1,2-ジブロモエタンとを反応させ、一般式(11)



で表される化合物を生成せしめ、さらにアミン( $\text{NH}_2-\text{R}^2$ ) ( $\text{R}^2$ が置換ベンジル基の場合)と反応させることにより得られる。

$\text{A}'-\text{OH}$ と1,2-ジブロモエタンとの反応は、媒体中、通常塩基存在下、室温から選択した媒体の還流温度までの間で行うことが例示される。1,2-ジブロモエタンは、 $\text{A}'-\text{OH}$ に対して3～15倍モル程度使用することが好ましい。また、媒体としてN,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、2-ブタノン、アセトニト



リル、ジグリム、テトラヒドロフラン等が挙げられ、塩基としては、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、トリエチルアミン、ピリジン、水素化ナトリウム、ナトリウムメトキシド等を、 $A' - OH$ に対して1～5倍モル程度使用することが好ましい。媒体の使用量としては、 $A' - OH$  1 gあたり、通常、5～100 ml程度が例示される。この反応は、通常、60～90℃程度で実施することが好ましく、例えば、3～24時間反応させることが好ましい。

一般式(11)の化合物と $NH_2 - R^2$ との反応は、媒体中あるいは無媒体で、60～100℃程度で行うことが例示される。 $NH_2 - R^2$ の使用量は、一般式(11)の化合物に対して、2～10倍モル程度が例示される。媒体としては、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、2-プロパノール等が挙げられる。

$A' - OH$ は、特開平9-249623号公報(WO97/25311号公報)およびWO99/01431号公報に記載の方法により取得可能であるが、例えば、2-ヒドロキシカルバゾールは市販品(アルドリッチ社製)を使用することが簡便であり、好ましい。

上記の通り、一般式(9)の化合物は、 $A' - OH$ から2工程で調製でき、結晶性が良好であり、濾過操作のみで、手間をかけることなく取得できる。さらに、一般式(5)の化合物との反応において、過剰分を反応終了後、回収して再使用することも可能であり、コストや手間が省かれる、好ましい方法であることが分かる。

一般式(3)で示される化合物は新規物質であり、本化合物は、一般式(4)の化合物を公知の方法により還元することによって取得できる。還元剤は、置換基 $R^{11}$ の種類により適宜選択することが好ましい。例えば、 $R^{11}$ が水素原子、ベンジルオキシ基の場合には、水素化アルミニウムリチウム、ボランなどの金属水素化物、スズ、鉄、チタン、亜鉛、およびその塩化物、硫化ナトリウムなどによる還元等が挙げられるが、酸化白金などの白金族触媒存在下での水素による還元が特に好ましい例として例示される。酸化白金は、一般式(4)の化合物に対して、通常、0.001～0.1倍モル程度用いられるが、0.005～0.03倍モル程度が特に好ましい。この反応は、通常、メタノール、エタノール、2-プロパノール、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、酢酸、水などの媒体中で行うことが好ましいが、エタノールが特に好ましい例として例示される。

媒体の使用量としては、一般式(4)の化合物1 gあたり、通常、1～50 ml程度が例示される。さらに、この反応は水素雰囲気下で行われるが、水素圧としては、通常、1

～10気圧、特に、1～3気圧程度で実施することが好ましく、例えば、0.5～5時間反応させることが好ましい。また、 $R^{11}$ がハロゲン原子の場合には、遷移金属錯体存在下での水素化ホウ素ナトリウム、またはスズ、鉄、チタン、亜鉛、およびその塩化物、硫化ナトリウムなどによる還元等が挙げられるが、ビス(2,4-ペンタンジオナト)銅存在下での、水素化ホウ素ナトリウムによる還元が特に好ましい例として例示される。この反応は、文献(ハナヤ(K. Hanaya)ら、ジャーナル オブ ケミカル ソサイエティー(J. Chem. Soc. Perkin I) 2409頁、1979年)に記載の方法に従って行えばよい。

一般式(2)で示される化合物は、一般式(3)の化合物とスルホン化剤とを、塩基の存在下で反応させることにより取得できる。スルホン化剤としては、 $R^3$  [ $R^3$ は前記と同じ意味を有する。]で置換されたスルホン酸クロリドあるいは $R^3$ で置換されたスルホン酸無水物が挙げられる。塩基としては、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジンなどの有機第三アミン、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウムなどの無機塩基などが挙げられるが、スルホン酸クロリドの場合はピリジンが、スルホン酸無水物の場合は炭酸水素ナトリウムが特に好ましい例として例示される。その使用量は、通常、1～10倍モル程度が例示されるが、媒体と兼ねて使用することも好ましい。また、この反応は、通常ピリジン、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ジクロロメタン、クロロホルム、酢酸エチル、ベンゼン、トルエン、アセトン等の媒体中で行うことが好ましいが、テトラヒドロフランが特に好ましい例として例示される。媒体の使用量としては、一般式(3)の化合物1gあたり、通常、1～50ml程度が例示される。この反応は、通常、0～50℃程度で実施することが好ましく、例えば、0.5～5時間反応させることが好ましい。

スルホン酸クロリド( $R^3SO_2Cl$ )は市販品(アルドリッチ社製)を用いることができるが、入手不能のものについては、 $R^3SO_3Na$ を公知の塩素化剤により塩素化することによって取得できる。塩素化剤としては、例えば、塩化チオニル、五塩化リン等が挙げられる。スルホン酸無水物( $(R^3SO_2)_2O$ )は市販品(アルドリッチ社製)を用いることができるが、入手不能のものについては、スルホン酸の五酸化リンによる脱水、スルホン酸とジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)との反応、スルホン酸と塩化チオニルとの反応あるいはカルボン酸塩化物との反応などで取得できる。

続いて、前述した手法に従い、一括または段階的に保護基を除去することにより、一般式（１）で表される化合物を得ることができる。

上記の合成経路において、各工程にて、生成物を公知の精製手段、例えばカラムクロマトグラフィー等により精製することも好ましいが、一般式（７）の化合物や一般式（５）の化合物等の結晶性が良好であり、簡単な再結晶により、手間をかけることなく次の工程に使用することが出来、コストや手間が省かれる好ましい方法であることがわかる。また、いずれの工程も特に収率が問題となるものもなく、収率的にも好ましい方法であることが分かる。

上記の合成経路において開示された、一般式（７）で表される化合物のカルボニル基の不斉還元は特に特徴的な工程であり、その還元体は有用な中間体である。

前述した通り、一般式（１）の化合物は、２つの異なる光学活性体として存在し得る。本発明に記載の方法はラセミ混合物、および必要ならば光学異性体も与え得る。上記で説明した反応は、関与する立体化学を変化させるものではない。２種の異性体の混合物が得られた後に光学異性体を分離したい場合には、樟脳スルホン酸、マンデル酸、置換マンデル酸のような光学的に活性な酸との付加塩として、分別晶析などの適当な方法により分離できる。分別晶析は、適当な溶媒、好ましくは低級アルコール（例えば、メタノール、エタノール、２－プロパノールおよびその混合物）を使用して行うことができる。各組の鏡像異性体は、ジアステレオマー塩の形成、光学活性カラムを使用するクロマトグラフィーあるいはその他の手段により純粋異性体に分離できる。

出発原料の一方が光学的に活性である場合には、このようにして得られたジアステレオマーの混合物は、上記の手法により純粋異性体に分離される。この分離は、一般式（１）で表される化合物を用いて行っても良いが、一般式（１）の、上記製造方法の工程で得られる中間体アミノアルコール（４）、（３）、（２）の段階で行っても良い。光学活性の異性体に分離精製することによって、より高活性の異性体のみを使用するために、効果の向上あるいは副作用の解離などが可能であり、医薬品として好ましい。

本発明における一般式（１）、（２）、（３）、および（４）の化合物の塩には、公知の塩が挙げられ、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、硫酸水素塩、リン酸二水素塩、クエン酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、メタンスルホン酸塩や、あるいは樟脳スルホン酸、マンデル酸、置換マンデル酸のような光学的に活性な酸との付加塩が含まれるが、医薬的に許容される塩が特に好ましい。一般式（１）、（２）、

(3)、および(4)の化合物からその塩となす場合には、メタノール、エタノールなどのアルコール類に溶解し、当量もしくは数倍量の酸成分を加えることにより、それらの酸付加塩を得ることができる。用いられる酸成分としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硫酸水素、リン酸二水素、クエン酸、マレイン酸、酒石酸、フマル酸、グルコン酸、メタンスルホン酸などの医薬的に許容される鉱酸または有機酸を挙げることができる。

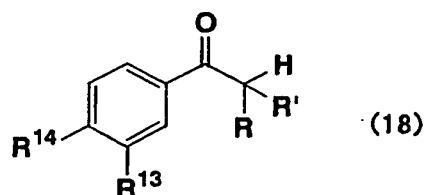
## 第2章

従来、第1章に示された一般式(6)のハロヒドリンの入手法として、例えば一般式(16)で表されるアセトフェノン誘導体の $\alpha$ -クロル化による方法が挙げられるが、このクロル化は例えば、文献(パウロ(Paulo)ら、マグネチック レゾナンス イン ケミストリー(Magnetic Reso. Chem.), 25, 179頁, 1987年、またはハーチ(Hach)ら、コレクション クゼチヨスロブ ケミカル コミュニケーション(Collect. Czech. Chem. Commun.), 28巻, 266頁, 1963年)に記載の方法、すなわちクロロホルム中塩化スルフリルで行う方法がある。また、特開平8-277240号公報および文献(アルツロ(Arturo)ら、シンセティック コミュニケーションズ(Synth. Commun.), 26巻, 1253頁, 1996年)には、塩化メチレンとメタノール中にて塩化スルフリルで行うことが示されている。すなわち、アセトフェノン誘導体の塩化スルフリルによる $\alpha$ -クロル化はハロゲン系溶媒下で行われていた。

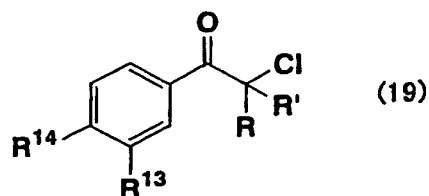
しかしながら、昨今の環境問題が重要視されている中では、ハロゲン系溶媒による大気汚染、排水汚染など規制が厳しくなっている。工業生産レベルでのハロゲン系溶媒を用いるクロル化には限界がある。そこで、ハロゲン系以外の溶媒の必要性が生じてきた。

これらの問題点を解決するために、本発明者は種々の溶媒を検討した結果、ハロゲン系溶媒を用いず、かつ収率が高く操作が容易な好ましい合成方法を確立することに成功し、本発明を完成するに至った。

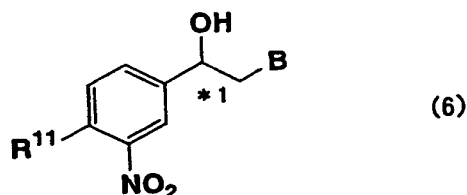
即ち、本発明は、一般式(18)



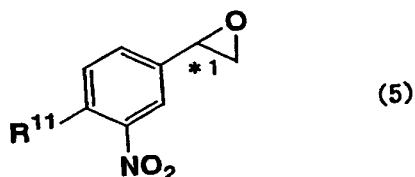
[式中、 $R^{14}$ は水素原子またはハロゲン原子を示し、 $R^{13}$ はニトロを示し、 $R$ 、 $R'$ は、それぞれ水素原子を示す。]で表される化合物をエーテル系溶媒中塩化スルフルリルで塩素化し、一般式(19)



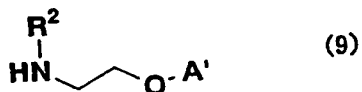
[式中、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R$ および $R'$ は、前記とそれぞれ同じ意味を有する。]で表される化合物を生成せしめ、該クロル化合物を還元して、一般式(6)



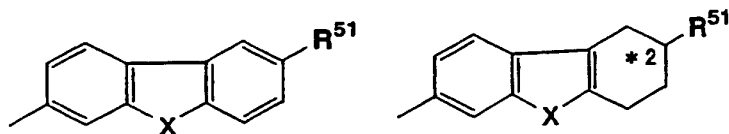
[式中、 $R^{11}$ は水素原子またはハロゲン原子を示し、 $B$ は、塩素原子を示す。但し、\*1は不斉炭素原子を示す。]で表されるハロヒドリンを生成せしめ、該ハロヒドリンをアルカリ条件下で、一般式(5)



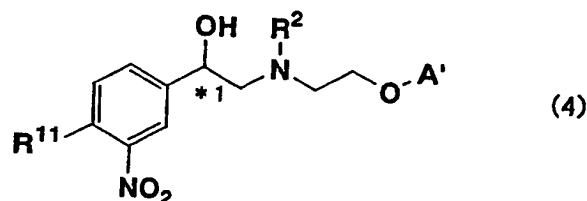
[式中、 $R^{11}$ および\*1は、前記とそれぞれ同じ意味を有する。]で表されるエポキシ体となし、次いで該エポキシ体と一般式(9)



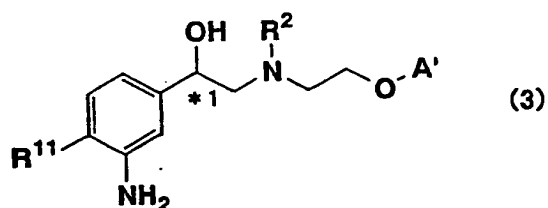
[式中、 $R^2$ は、アミノ基の保護基を示し、 $A'$ は、下記置換基



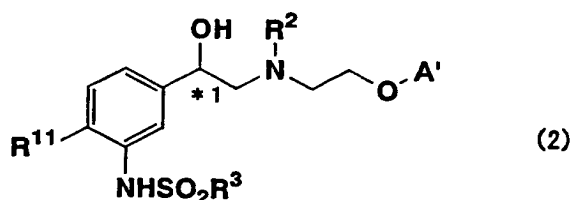
(式中、Xは、NH、OまたはSを示し、 $R^{51}$ は、水素原子、保護基で保護された水酸基、保護基で保護されたアミノ基またはアセチルアミノ基を示す。\*2は $R^{51}$ が水素原子でないときに不斉炭素原子を示す。)のいずれかを示す。]で表される化合物とを反応させ、一般式(4)



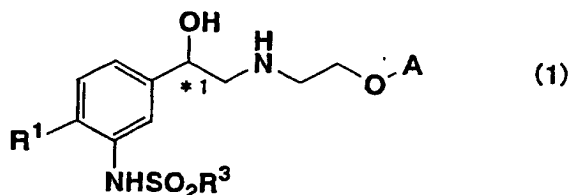
[式中、 $R^{11}$ 、 $R^2$ 、 $A'$  および\*1は、前記とそれぞれ同じ意味を有する。]で表されるアミノアルコールを生成せしめて、さらにニトロ基を還元して、一般式(3)



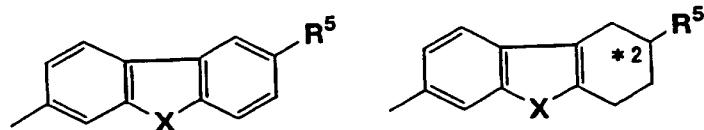
[式中、 $R^{11}$ 、 $R^2$ 、 $A'$  および\*1は、前記とそれぞれ同じ意味を有する。]で表されるアニリン誘導体を生成せしめて、該アニリン誘導体とスルホン化剤とを反応させて、一般式(2)



[式中、 $R^3$ は、低級アルキル基またはベンジル基を示し、 $R^{11}$ 、 $R^2$ 、 $A'$  および\*1は、前記とそれぞれ同じ意味を有する。]で表されるアミノアルコールを生成せしめて、さらに一括または段階的に保護基を脱保護することにより、一般式(1)

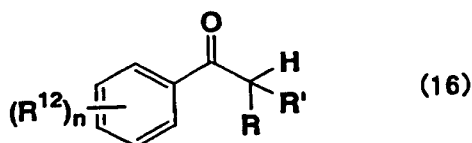


[式中、 $R^1$ は、水素原子またはハロゲン原子を示す。 $R^3$ および\*1は、前記とそれぞれ同じ意味を有する。Aは下記置換基

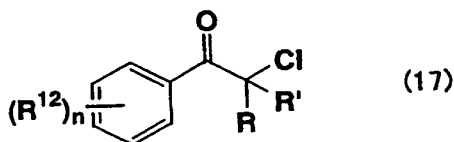


(式中、XはNH、OまたはSのいずれかを示し、 $R^5$ は、水素原子、水酸基、アミノ基またはアセチルアミノ基を示す。\*2は $R^5$ が水素原子でないときに不斉炭素原子を示す。)のいずれかを示す。]で表される化合物を生成せしめることを特徴とする、一般式(1)で表される化合物の製造方法である。

また、アセトフェノン誘導体の $\alpha$ -クロル化として広く使用できる方法として、一般式(16)

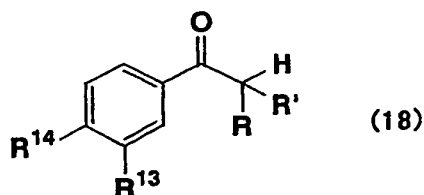


[式中、nは1~5を示す。 $R^{12}$ は、水素原子、ハロゲン原子、アシロキシ、アシルアミノ、 $NR^6SO_2R^3$ 、シアノ、トリフルオロメチルまたはニトロを示し、nが2以上の場合に、 $R^{12}$ はそれぞれ前記の置換基において同一または異なる置換基を示す。R、R'はそれぞれ同一か互いに異なってもよい水素原子、低級アルキルまたはアリールを示す。 $R^6$ は水素原子またはアミノ基の保護基を示し、 $R^3$ は低級アルキルまたはベンジルを示す。]で表される化合物をエーテル系溶媒中塩化スルフリルで塩素化することを特徴とする、一般式(17)

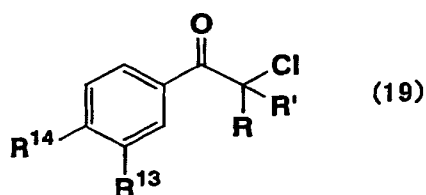


[式中、n、 $R^{12}$ 、RおよびR'は、前記とそれぞれ同じ意味を有する。]で表される $\alpha$ -クロロアセトフェノン誘導体の製造方法が発見された。

また、本発明は、一般式(18)



〔式中、 $R^{14}$ は水素原子またはハロゲン原子を示し、 $R^{13}$ はニトロを示し、 $R$ 、 $R'$ は、それぞれ水素原子を示す。〕で表される化合物をエーテル系溶媒中塩化スルフリルで塩素化することを特徴とする、一般式(19)



〔式中、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R$ および $R'$ は、前記とそれぞれ同じ意味を有する。〕で表される $\alpha$ -クロロアセトフェノン誘導体の製造方法である。

本章記載の本発明において、 $R^{12}$ のハロゲン原子とはフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子を表し、好ましくはフッ素原子、塩素原子、臭素原子である。また、低級アルキル基の「低級」とは、炭素数1～4の直鎖状もしくは分枝状の飽和炭化水素を意味し、例えばメチル、エチル、*n*-プロピル、*i*-プロピル、*n*-ブチル、*i*-ブチル、*s*-ブチル、*t*-ブチルが挙げられ、メチルが好ましい例として挙げられる。アシロキシとしてはアセチルオキシ、プロピオニルオキシ、イソプロピオニルオキシ、ブチリルオキシ、ベンゾイルオキシなどが挙げられ、アセチルオキシ、ベンゾイルオキシが好ましい。アシルアミノはアセチルアミノ、プロピオニルアミノ、イソプロピオニルアミノ、ブチリルアミノ、ベンゾイルアミノなどが挙げられ、アセチルアミノ、ベンゾイルアミノが好ましい。アリールはフェニル、1-ナフチル、2-ナフチルなどが挙げられ、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル上に例えばハロゲン原子、低級アルキル基などの適当な置換基を適当な位置に有していてもよい。アリールの好ましい例としてはフェニルが挙げられる。

また、 $R^2$ はアミノ基の保護基を示すが、アミノ基の保護基としてアセチル基、ベンジル基、ナフチル基などが例示され、ベンジル基が好ましい。

本発明で使用される一般式(16)のアセトフェノン誘導体としては、次のものが挙げられる。アセトフェノン、2'-クロロアセトフェノン、3'-クロロアセトフェノン、



4'-クロロアセトフェノン、2'-ブromoアセトフェノン、3'-ブromoアセトフェノン、4'-ブromoアセトフェノン、2'-ニトロアセトフェノン、3'-ニトロアセトフェノン、4'-ニトロアセトフェノン、2'-シアノアセトフェノン、3'-シアノアセトフェノン、4'-シアノアセトフェノン、2'-トリフルオロメチルアセトフェノン、3'-トリフルオロメチルアセトフェノン、4'-トリフルオロメチルアセトフェノン、4'-クロロ-3'-ニトロアセトフェノン、4'-ブromo-3'-ニトロアセトフェノン、4'-アセチルオキシ-3'-ニトロアセトフェノン、N-ベンジル-N-(3-アセチルフェニル)メタンスルホンアミド、N-ベンジル-N-(5-アセチル-2-クロロフェニル)メタンスルホンアミド、N-ベンジル-N-(5-アセチル-2-ブromoフェニル)メタンスルホンアミド、N-ベンジル-N-(5-アセチル-2-アセチルオキシフェニル)メタンスルホンアミド、N-(3-アセチルフェニル)メタンスルホンアミド、N-(5-アセチル-2-クロロフェニル)メタンスルホンアミド、N-(5-アセチル-2-ブromoフェニル)メタンスルホンアミド、N-(5-アセチル-2-アセチルオキシフェニル)メタンスルホンアミド。これらのアセトフェノン誘導体は公知であり、市販品を利用するか、または文献(例えば、ラーセン(Larsen)ら、ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー(J. Med. Chem.), 10巻, 462頁, 1967年あるいはカイザー(C. Kaiser)ら、ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー(J. Med. Chem) 7巻, 49頁, 1974年)に記載の方法に従い容易に合成できる。または、それら市販品あるいは合成品を必要に応じて成書(第4版実験化学講座22巻、丸善)に記載の公知のアシル化あるいはアミノ基の保護を行うことにより得られる。

得られる一般式(17)で示される $\alpha$ -クロロアセトフェノン誘導体も公知であり、市販されている物もある。これら $\alpha$ -クロロアセトフェノン類は有機合成化学上重要な合成中間体であり、農薬の中間体原料となる他、文献(ジョナタン(Jonathan)ら、ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー(J. Med. Chem.), 35巻, 3081頁, 1992年)および第1章に記載された通り、医薬品特に $\beta$ -アドレナリン作動薬合成のための重要な中間体であり、その利用価値は大きい。

本発明に用いるエーテル系溶媒はエーテル結合を有し、溶媒となるものであれば特に限定されず全ての溶媒が使用でき、ジエチルエーテル、ジ-n-プロピルエーテル、ジイソプロピルエーテル、メチル-t-ブチルエーテル、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピ

ラン、1, 3-ジオキソラン、1, 4-ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタンなどが例示できる。中でもジイソプロピルエーテルまたはメチルtert-ブチルエーテルが特に好ましい。また、エーテル系溶媒は単独でも混合物としても用いることができるが、単一溶媒で用いることが好ましい。また、その他の溶媒も都合により添加してかまわないが、通常はエーテル系溶媒のみの使用が好ましい。

使用する溶媒量は一般式(16)に例示されるアセトフェノン誘導体1g当たり通常1~50ml、好ましくは5~20mlが例示される。使用する塩化スルフリルの量はアセトフェノン誘導体1mol当たり1~5mol、好ましくは1~3molであるが、必要に応じこれ以外の比率で実施してもよい。

この反応は0℃から例示する溶媒の還流温度の範囲で実施することができるが、好ましくは室温から例示する溶媒の還流温度である。反応時間は0.1~72時間が例示されるが、薄層クロマトグラフィー(TLC)、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)、その他の分析手法で容易に反応を追跡できるので、目的とする $\alpha$ -クロロアセトフェノンの収量が最大となったところで終了することが好ましい。

本発明において目的物である $\alpha$ -クロロアセトフェノン類は一般に出発原料のアセトフェノン類よりも溶解性が低いため、用いるエーテルによっては反応系中で固体として析出する場合がある。この場合、反応後の溶液からろ過・洗浄のみで目的物が得られ、操作の簡便さの観点から好ましい。また、析出しない場合であっても蒸留、再結晶、各種カラムクロマトグラフィー等の化学的に用いられる一般的な精製法により、容易に目的とする $\alpha$ -クロロアセトフェノン類を単離することができる。

#### [実施例]

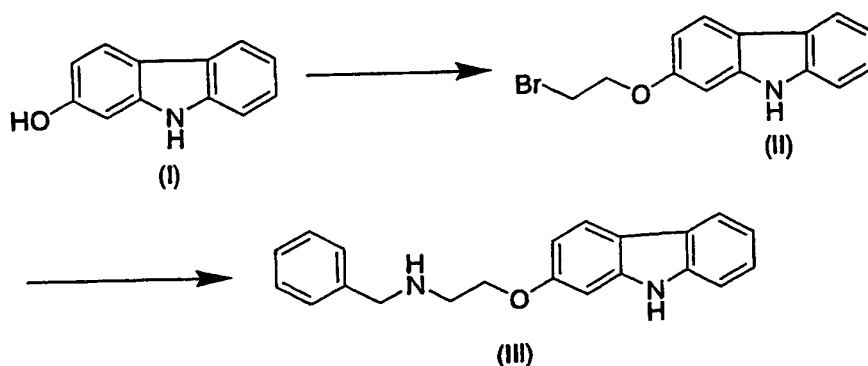
以下の実施例により、本発明をさらに説明するが、本発明はこれに限定されるものではない。

薄層クロマトグラフィー(TLC)は、Precoated silica gel 60 F<sub>254</sub> (MERCK社製)を使用した。各実施例中に記載した溶媒で展開後、UV(254nm)照射、ニンヒドリンによる呈色により確認した。TLCのR<sub>f</sub>値は、遊離アミンの値を示す。有機溶媒の乾燥には、無水硫酸マグネシウム或いは無水硫酸ナトリウムを使用した。カラムクロマトグラフィーは、シリカゲル(Wako-gel C-200:和光純薬社製)を使用した。

融点 (mp) の測定は、BUCHI 510 (BUCHI社) を用いて行った。

核磁気共鳴スペクトル (NMR) の測定には、AC-200P (FT-NMR, BRUKER社) を用いた。化学シフトはテトラメチルシラン (TMS) を内部標準として用い、 $\delta$  (ppm) で、また結合定数は  $J$  (Hz) で示した。マススペクトル (MS) は JEOL-JMS-SX102 を用い、高速電子衝突マススペクトラム (FAB-MS) により測定した。

[参考例]



化合物 (I) (30 g、アルドリッチ社製)、炭酸カリウム (113.1 g、和光純薬社製) 及び 1,2-ジブロモエタン (211 ml、和光純薬社製)、2-ブタノン (165 ml) の混合物を還流温度で 28 時間激しく攪拌した。水 (1050 ml) に反応液を一気に投入し、攪拌後、結晶を濾取し、水 (1000 ml)、2-プロパノール (250 ml) で順次洗浄した後、室温で減圧乾燥し、白色固形物として化合物 (II) (43.43 g) を得た。

$R_f = 0.51$  (酢酸エチル :  $n$ -ヘキサン = 1 : 2)、

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) : 3.82–3.85 (2H, m)、4.36–4.43 (2H, m)、6.80 (1H, dd,  $J = 8.5, 2.2$ )、6.99 (1H, d,  $J = 2.2$ )、7.11 (1H, m)、7.29 (1H, m)、7.42 (1H, d,  $J = 8.3$ )、7.98 (1H, d,  $J = 8.5$ )、8.00 (1H, d,  $J = 7.7$ )、11.13 (1H, s)

HPLC : 保持時間 (36.0 分) (カラム : COSMOSIL ODS-5 (ジエールサイエンス社製 ; 4.6 mm ID  $\times$  150 mm)、溶媒 : 50 mM リン酸二水素カリウム水溶液 / メタノール = 4 / 6、流速 : 1.0 ml/min、検出波長 254 nm、25°C)

次いで上記化合物 (II) (32 g) をベンジルアミン (111 ml、和光純薬社製) と混合し、内温 95℃ で 20 分間加熱撹拌した。水 (930 ml) に反応液を一気に投入し、30 分間撹拌後、結晶を濾取した。結晶を水 (600 ml)、2-プロパノール (400 ml) で洗浄し、室温で減圧乾燥することにより、白黄色固形物 (34.9 g) を得た。これをシリカゲル 1.5 Kg を用いたカラムクロマトグラフィー (溶出液: n-ヘキサン: 酢酸エチル = 3 : 2 及び酢酸エチル: エタノール = 4 : 1) で精製し、白黄色化合物として化合物 (III) (30.7 g) を得た。

融点: 167–169℃

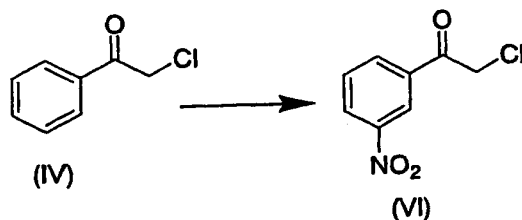
R<sub>f</sub> = 0.33 (酢酸エチル: n-ヘキサン = 1 : 2)、

Mass: 317 (MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 2.30 (1H, s)、2.91 (2H, t, J=5.8)、3.79 (2H, s)、4.11 (2H, t, J=5.8)、6.77 (1H, d, J=8.5, 2.2)、6.96 (1H, d, J=2.2)、7.10 (1H, m)、7.20–7.44 (7H, m)、7.92–8.00 (2H, m)、11.09 (1H, s)

HPLC: 保持時間 (8.0 分) (カラム: COSMOSIL ODS-5 (ジーエルサイエンス社製; 4.6 mm ID × 150 mm)、溶媒: 50 mM リン酸二水素カリウム水溶液 / メタノール = 4 / 6、流速: 1.0 ml/min、検出波長 254 nm、25℃)

#### [実施例 1]



化合物 (IV) からの化合物 (VI) の合成は、ガーグ (H. G. Garg) ら、(J. Chem. Soc. C, 4 巻、607 ページ、1969 年) により報告された方法に準じて行った。すなわち、氷冷した発煙硝酸 (10 ml、和光純薬社製) に化合物 (IV) (1.0 g、東京化成社製) を少量ずつ、反応液の温度が 5℃ を越えないようにしながら添加した。氷冷下 1 時間撹拌した後、反応液を氷水 (100 ml) 中に添加した。析出物を酢酸

エチル (50 ml) で2回抽出し、有機層を合わせた後、飽和食塩水 (50 ml) で洗浄した。有機層を乾燥後、減圧下溶媒を留去し、残留物をジエチルエーテルで洗浄することにより、化合物 (VI) を得た。

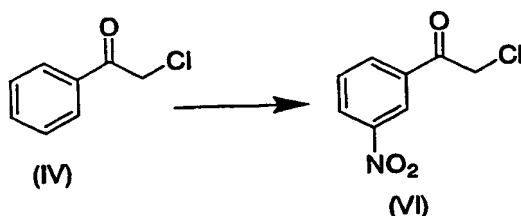
融点: 98–100°C、

R<sub>f</sub> = 0.55 (酢酸エチル: n-ヘキサン = 1:2)、

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 5.33 (2H, s)、7.83–7.91 (1H, m)、8.37–8.41 (1H, m)、8.48–8.54 (1H, m)、8.68 (1H, brs)

HPLC: 保持時間 (8.4分) (カラム: COSMOSIL ODS-5 (ジーエルサイエンス社製; 4.6mm ID×150mm)、溶媒: 50mMリン酸二水素カリウム水溶液/アセトニトリル = 6/4、流速: 1.0ml/min、検出波長 254nm、25°C)

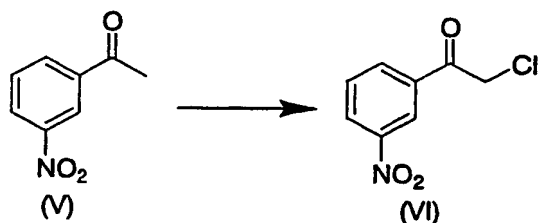
[実施例2]



化合物 (IV) からの化合物 (VI) の合成の別法として、バーケンバス (Charles Barkenbus) ら、(J. Am. Chem. Soc., 56巻, 1369–1370ページ、1934年) により報告された方法を用いた。すなわち、−20°C以下に冷却した濃硫酸 (9.4ml、国産化学社製) に化合物 (IV) (1.0g、東京化成社製) を少しずつ添加した。化合物 (IV) が溶解した後、濃硫酸 (0.8ml) と硝酸 (0.6ml、和光純薬社製) の混合物を反応液の温度を−20°C以下に保ちながら添加した。そのままの温度で30分間攪拌後、反応液を氷 (20g) に添加し、さらに水 (50ml) を加えた。析出物を酢酸エチル (50ml) で2回抽出し、有機層を合わせた後、飽和食塩水 (50ml) で洗浄した。有機層を乾燥後、減圧下溶媒を留去し、残留物をジエチルエーテルで洗浄することにより、化合物 (VI) を得た。

ここで得た化合物は実施例1で取得した化合物とTLC、HPLCにおける挙動が一致した。

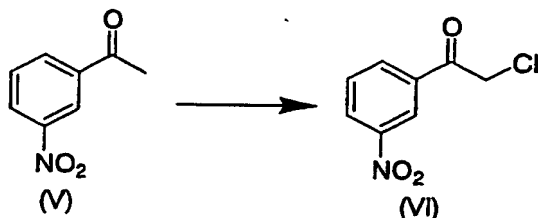
## 〔実施例 3〕



化合物 (V) からの化合物 (VI) の合成は、キム (Hak Jin Kim) ら、(Bull. Korea Chem. Soc., 11巻, 184-186ページ, 1990年) により報告された方法に準じて行った。すなわち、化合物 (V) (1.0 g、東京化成社製) をジメチルホルムアミド (20 ml) に溶解し、さらに濃塩酸 (1.5 ml、片山化学社製) とジメチルホルムアミド (16.5 ml) の混合物を加えた。ついで、*m*-クロロ過安息香酸 (3.0 g、東京化成社製、含量約 70%) を添加し、室温で 6 時間攪拌した。反応液を氷冷した 5% 炭酸カリウム水溶液 (250 ml) に加え、ジエチルエーテル (160 ml) で 2 回抽出した。有機層を合わせて 5% 炭酸カリウム水溶液 (125 ml) で 2 回洗浄し、乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残留物をシリカゲル 25 g を用いたカラムクロマトグラフィー (溶出液; *n*-ヘキサン: 酢酸エチル = 2:1) で精製し、白色結晶として化合物 (VI) を得た。

ここで得た化合物は実施例 1 で取得した化合物と TLC、HPLC における挙動が一致した。

## 〔実施例 4〕

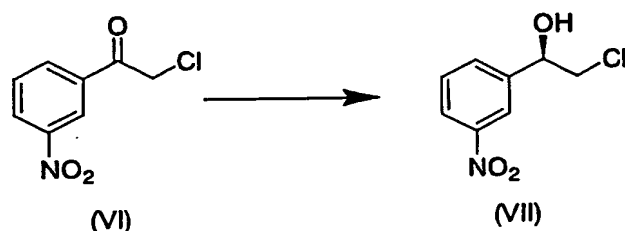


化合物 (V) (1.5 g、東京化成社製) のジクロロメタン (9 ml) 及びメタノール (1.5 ml) の溶液に、室温で塩化スルフリル (2.0 g、和光純薬社製) のジクロロメタン (2 ml) 溶液を 1 時間かけて滴下した。反応終了後、水 (5 ml) を加え、室温で 1 時間攪拌後、分液して有機層を取得した。減圧下溶媒を留去し、残留物として黄色結晶を得た。ついで、この残留物をジクロロメタン (10 ml) に溶解し、0.1 規定水酸

化ナトリウム水溶液（5 ml）で洗浄後、乾燥し、減圧下溶媒を留去することにより残留物として黄色結晶を取得した。この残留物にジエチルエーテル（5 ml）を加え、室温下、懸濁攪拌した後、残渣を濾取し、室温下減圧乾燥することにより、白色結晶として化合物（VI）を得た。

ここで得た化合物は実施例 1 で取得した化合物と TLC、HPLC における挙動が一致した。

〔実施例 5〕



実施例 1 で取得した化合物（VI）（80 g）を 2-プロパノール（700 ml）に溶解し、野依ら、(J. Am. Chem. Soc., 118 巻, 2521 ページ, 1996 年) により報告された方法に従い合成した [(S, S) -N-メタンスルホニル-1, 2-ジフェニルエチレンジアミン] (p-シメン) ルテニウム錯体（768 mg）を加えた。次いでギ酸／トリエチルアミン混合液 [ギ酸／トリエチルアミンコンプレックス 5 : 2、FULKA 社製]（100 ml）を加え、室温で 22 時間攪拌した。

反応終了後、反応液に酢酸エチル（2000 ml）を加え、水（400 ml）、1 規定塩酸（400 ml）、1 規定水酸化ナトリウム水溶液（400 ml）、水（400 ml）で順次洗浄した。有機層を乾燥後、減圧下に溶媒を留去し、淡黄色油状物として化合物（VII）（76.8 g）を得た。

$R_f = 0.55$ （酢酸エチル：n-ヘキサン = 1 : 2）、

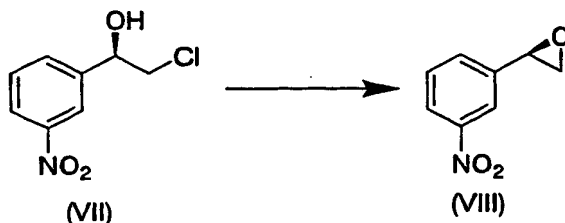
$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) : 3.80 (1H, dd,  $J = 8.3, 4.5$ )、3.88 (1H, dd,  $J = 8.4, 3.3$ )、5.04 (1H, m)、6.15 (1H, d,  $J = 3.3$ )、7.67 (1H, m)、7.92 (1H, m)、8.17 (1H, m)、8.32 (1H, brs)

HPLC : 保持時間 (5.4 分) (カラム : COSMOSIL ODS-5 (ジエールサイエンス社製 ; 4.6 mm ID × 150 mm)、溶媒 : 50 mM リン酸二水素カリウム水溶液 / アセトニトリル = 6 / 4、流速 : 1.0 ml/min、検出波長 254 nm、

25℃)

HPLC：保持時間（R体：19.8分）（カラム：CHIRALPAK AS（ダイセル社製；4.6mm ID×250mm）、溶媒：n-ヘキサン／エタノール=9／1、流速：0.5ml/min、検出波長 254nm、25℃） 尚、S体の保持時間は21.5分であった。

〔実施例6〕



実施例5で取得した化合物（VII）（76.8g）を2-プロパノール（2000ml）に溶解し、2規定水酸化ナトリウム水溶液（300ml）を20分かけて添加した。室温で30分間攪拌した後、反応液を氷冷し攪拌しながら、氷冷した水（7500ml）を1時間かけて添加した。氷冷下、30分間攪拌し、析出した結晶を濾取し、室温下減圧乾燥することにより、淡黄色結晶として化合物（VIII）（52.5g）を得た。

融点：p 38－39℃、

R<sub>f</sub> = 0.60（酢酸エチル：n-ヘキサン=1：2）、

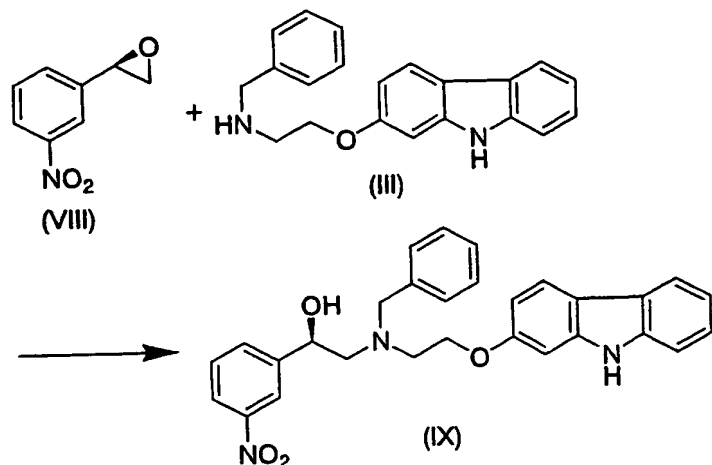
<sup>1</sup>H-NMR（DMSO-d<sub>6</sub>）：2.93（1H, dd, J=5.3, 2.5）、3.22（1H, dd, J=5.2, 4.1）、4.15（1H, dd, J=4.1, 2.6）、7.64－7.79（2H, m）、8.11－8.21（2H, m）

HPLC：保持時間（6.9分）（カラム：COSMOSIL ODS-5（ジーエルサイエンス社製；4.6mm ID×150mm）、溶媒：50mMリン酸二水素カリウム水溶液／アセトニトリル=6／4、流速：1.0ml/min、検出波長 254nm、25℃）

HPLC：保持時間（R体：16.1分）（カラム：CHIRALPAK AD（ダイセル社製；4.6mm ID×250mm）、溶媒：n-ヘキサン／エタノール=85／15、流速：0.5ml/min、検出波長 254nm、35℃） 尚、S体の保持時間は13.8分であった。

〔実施例7〕





実施例 6 で得た化合物 (VIII) (3.2 g) と参考例で得た化合物 (III) (12.3 g) 及び 2-ブタノール (96 ml) の混合物を内温 95℃ で 8 時間加熱撹拌した。冷却後、減圧下溶媒を留去して得られる残留物に酢酸エチル (320 ml)、0.5 規定塩化水素 / 2-プロパノール溶液 (77.5 ml) を加え、0℃ で 1 時間撹拌した。不溶物を濾取した後、濾液に飽和食塩水 (320 ml) を加え、分液して有機層を得た。さらに、この有機層を飽和重曹水 (320 ml) で洗浄後、乾燥し減圧下で溶媒を留去することにより、化合物 (IX) (8.35 g) を淡黄色アモルファスとして得た。

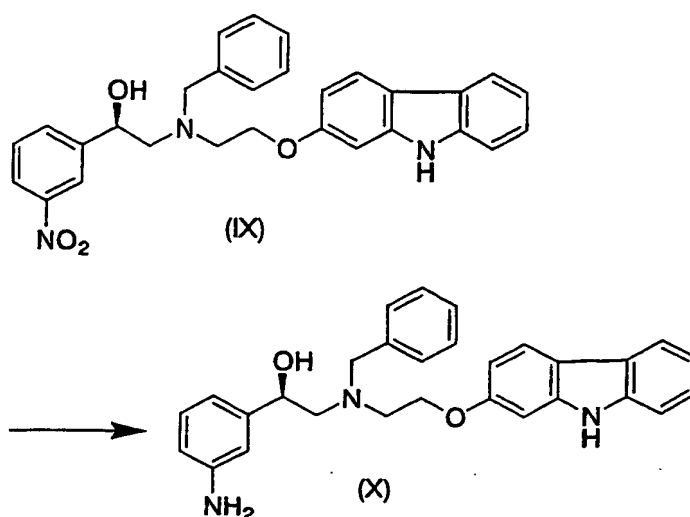
R<sub>f</sub> = 0.69 (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 1)、

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 2.79 (2H, t, J = 6.4)、2.95 (2H, t, J = 5.6)、3.71 (1H, d, J = 13.9)、3.84 (1H, d, J = 13.8)、4.01–4.08 (2H, m)、4.86 (2H, br s)、5.47 (1H, d, J = 4.0)、6.70 (1H, dd, J = 8.5, 2.2)、6.89 (1H, d, J = 2.1)、7.06–7.59 (5H, m)、7.77–8.17 (4H, m)、11.06 (1H, s)

HPLC : 保持時間 (7.8 分) (カラム : COSMOSIL 5C18-AR (ナカライテスク社製 ; 6.0 mm ID × 150 mm)、溶媒 : 5 mM リン酸二水素カリウム水溶液 / メタノール = 2 / 8、流速 : 1.0 ml / min、検出波長 254 nm、25℃)

HPLC : 保持時間 (R 体 : 71.3 分) (カラム : CHIRALCEL OJ-R (ダイセル社製 ; 4.6 mm ID × 150 mm)、溶媒 : 0.5 M 過塩素酸ナトリウム水溶液 (過塩素酸により pH 2 に調整) / アセトニトリル = 6 / 4、流速 : 0.5 ml / min、検出波長 233 nm、35℃) 尚、S 体の保持時間は 65.0 分であった。

## 〔実施例 8〕



実施例 7 で得た化合物 (IX) (8.35 g) のメタノール (125 ml) 溶液に酸化白金 (39 mg、アルドリッチ社製) を加え、常圧の水素雰囲気下、室温で 4 時間攪拌した。触媒を濾過し、濾液を減圧下、溶媒留去し化合物 (X) (7.74 g) を淡黄色アモルファスとして取得した。

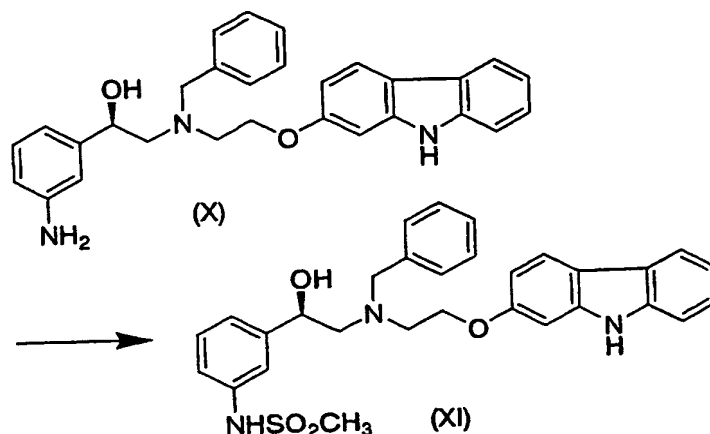
$R_f = 0.36$  (酢酸エチル :  $n$ -ヘキサン = 1 : 1) 、

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) : 2.69 (2H, d,  $J = 6.1$ )、2.97 (2H, brs)、3.83 (2H, brs)、4.05–4.08 (2H, m)、4.57 (2H, brs)、4.81 (1H, d,  $J = 3.1$ )、4.94 (2H, brs)、6.40–6.47 (1H, m)、6.57 (1H, brs)、6.73 (1H, dd,  $J = 8.6, 2.1$ )、6.89–6.96 (2H, m)、7.06–7.43 (4H, m)、7.92–7.99 (2H, m)、11.06 (1H, s)

HPLC : 保持時間 (3.4 分) (カラム : COSMOSIL 5C18-AR (ナカライテスク社製 ; 6.0 mm ID × 150 mm)、溶媒 : 5 mM リン酸二水素カリウム水溶液 / メタノール = 2 / 8、流速 : 1.0 ml / min、検出波長 254 nm、25℃)

HPLC : 保持時間 (R 体 : 10.4 分) (カラム : CHIRALCEL OJ-R (ダイセル社製 ; 4.6 mm ID × 150 mm)、溶媒 : 0.5 M 過塩素酸ナトリウム水溶液 (過塩素酸により pH 2 に調整) / アセトニトリル = 6 / 4、流速 : 0.5 ml / min、検出波長 233 nm、35℃) 尚、S 体の保持時間は 12.5 分であった。

## 〔実施例 9〕



実施例8で得た化合物(X) (7.74 g) のテトラヒドロフラン (78 ml) 溶液にピリジン (11 ml、和光純薬社製) を加え、0℃に冷却した。次いでメタンスルホニルクロライド (1.59 ml、東京化成社製) を15分かけて添加し、0℃で4時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (200 ml) と1規定塩酸 (200 ml) を加え、分液し、有機層を得た。有機層を水 (200 ml) で2回、飽和重曹水 (200 ml)、飽和食塩水 (200 ml) で順次洗浄し、乾燥後、減圧下溶媒を留去し、化合物(XI) (9.0 g) を微橙色アモルファスとして得た。

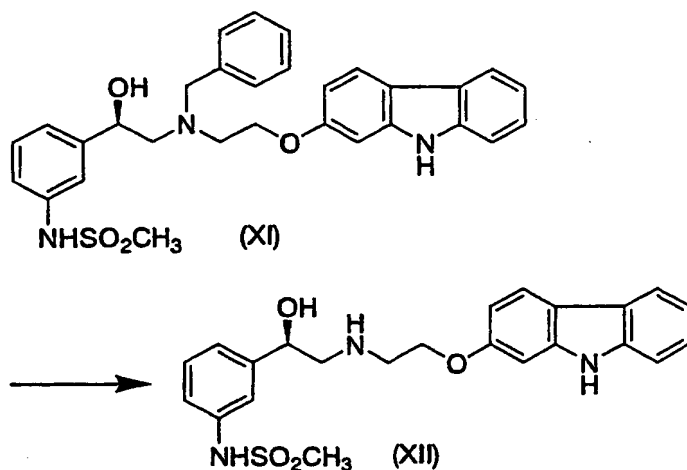
$R_f = 0.40$  (メチルエチルケトン: トルエン = 1:2)、

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) : 2.75 (2H, d,  $J=6.1$ )、2.91 (3H, s)、2.95–3.01 (2H, m)、3.80 (2H, brs)、4.02–4.09 (2H, m)、4.66–4.69 (2H, m)、5.47 (1H, brs)、6.73 (1H, dd,  $J=8.4, 1.9$ )、6.92 (1H, d,  $J=2.0$ )、7.02–7.45 (7H, m)、7.93–8.00 (2H, m)、11.06 (1H, s)

HPLC: 保持時間 (3.1分) (カラム: COSMOSIL 5C18-AR (ナカライテスク社製; 6.0mm ID×150mm)、溶媒: 5mMリン酸二水素カリウム水溶液/メタノール=2/8、流速: 1.0ml/min、検出波長 254nm、25℃)

HPLC: 保持時間 (R体: 21.7分) (カラム: CHIRALCEL OJ-R (ダイセル社製; 4.6mm ID×150mm)、溶媒: 0.5M過塩素酸ナトリウム水溶液 (過塩素酸によりpH2に調整)/アセトニトリル=6/4、流速: 0.5ml/min、検出波長 233nm、35℃) 尚、S体の保持時間は27.7分であった。

[実施例10]



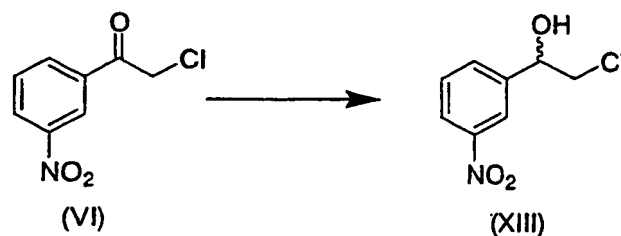
実施例 9 で得た化合物 (XI) (2.0 g) のエタノール (100 ml) 溶液に 10% パラジウム-炭素 (100 mg、メルク社製) を加え、常圧の水素雰囲気下、内温約 70℃ で 4 時間攪拌した。冷却後、テトラヒドロフラン (40 ml) を加え、室温で 30 分間攪拌後濾過し、残渣をテトラヒドロフラン (8 ml) で洗浄した後、濾液と洗液を合わせて減圧下溶媒留去し、淡黄色固形物として化合物 (XII) (1.2 g) を取得した。

ここで取得した化合物が、公知 (特開平 9-249623 号公報) の方法に従って取得した化合物と一致することを、HPLC の保持時間が一致することにより確認した。

HPLC: 保持時間 (6.6 分) (カラム: YMC-Pack Pro C18 (ワイエムシー社製; 4.6 mm ID × 150 mm)、溶媒: 20 mM リン酸ナトリウム緩衝液 (pH 2.9) / アセトニトリル = 70 / 30、流速: 1.0 ml/min、検出波長 254 nm、25℃)

HPLC: 保持時間 (R 体: 24.6 分) (カラム: CHIRALCEL OJ-R (ダイセル社製; 4.6 mm ID × 150 mm)、溶媒: 0.5 M 過塩素酸ナトリウム水溶液 (過塩素酸により pH 2 に調整) / アセトニトリル = 6 / 4、流速: 0.5 ml/min、検出波長 233 nm、35℃) 尚、S 体の保持時間は 22.1 分であった。

[実施例 11]



実施例 1 で合成した化合物 (VI) (5.0 g) にメタノール (250 ml) 及びテトラ

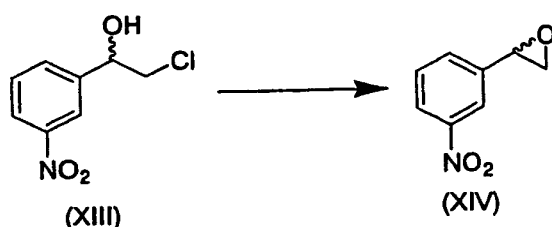
ヒドロフラン (50 ml) を加えて溶解し、氷冷した。ついで水素化ホウ素ナトリウム (480 mg、片山化学社製) を加え、室温下で2時間攪拌した。1規定塩酸 (13 ml) を加えて、減圧下溶媒を留去し、残留物に酢酸エチル (300 ml) と水 (300 ml) を加え分液した。有機層を乾燥後、減圧下溶媒を留去し、化合物 (XIII) (5.0 g) を得た。

ここで得た化合物は実施例5で取得した化合物とTLC、HPLCにおける挙動が一致した。

Rf = 0.55 (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 2)、

HPLC : 保持時間 (5.4分) (カラム : COSMOSIL ODS-5 (ジーエルサイエンス社製 ; 4.6 mm ID × 150 mm)、溶媒 : 50 mMリン酸二水素カリウム水溶液 / アセトニトリル = 6 / 4、流速 : 1.0 ml/min、検出波長 254 nm、25°C)

[実施例12]



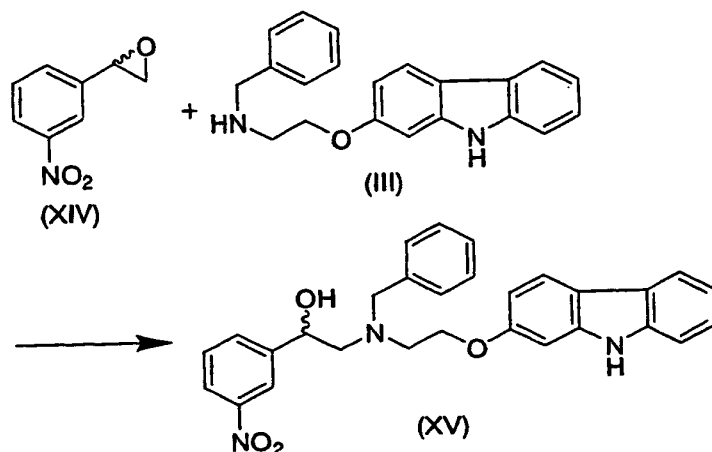
実施例11で取得した化合物 (XIII) (5.0 g) のメタノール (80 ml) 溶液に、1規定水酸化ナトリウム水溶液 (40 ml) を10分かけて加えた。室温で30分間攪拌した後、反応液に酢酸エチル (300 ml)、水 (300 ml) を加えて分液し、有機層を得た。有機層を乾燥し、減圧下溶媒を留去することにより、淡黄色油状物として化合物 (XIV) (3.9 g) を得た。

ここで得た化合物は実施例6で取得した化合物とTLC、HPLCにおける挙動が一致した。

Rf = 0.60 (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 2)、

HPLC : 保持時間 (6.9分) (カラム : COSMOSIL ODS-5 (ジーエルサイエンス社製 ; 4.6 mm ID × 150 mm)、溶媒 : 50 mMリン酸二水素カリウム水溶液 / アセトニトリル = 6 / 4、流速 : 1.0 ml/min、検出波長 254 nm、25°C)

## 〔実施例 13〕



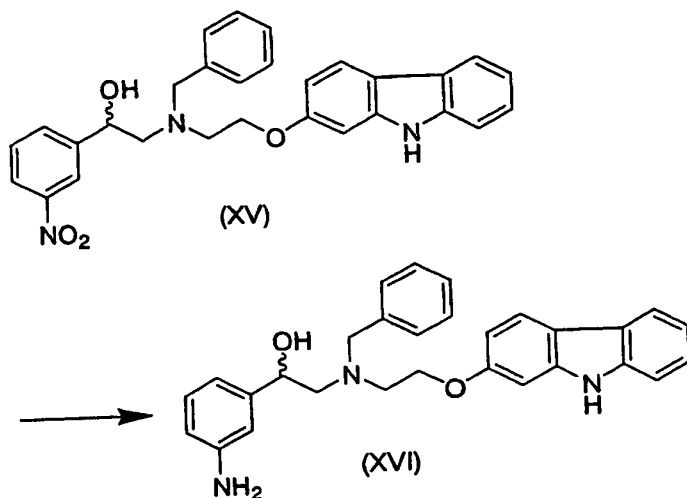
実施例 12 で取得した化合物 (XIV) (1.6 g) と参考例で得た化合物 (III) (6.3 g) 及び 2-ブタノール (48 ml) の混合物を内温 95℃ で 8 時間加熱撹拌した。冷却後、減圧下溶媒を留去して得られる残留物に酢酸エチル (160 ml)、0.5 規定塩化水素 / 2-プロパノール溶液 (39 ml) を加え、0℃ で 1 時間撹拌した。不溶物を濾取し、化合物 (III) を塩酸塩として回収した後、濾液に飽和食塩水 (160 ml) を加え、分液して有機層を得た。さらにこの有機層を飽和重曹水 (160 ml) で洗浄、乾燥した後、減圧下で溶媒を留去し、化合物 (XV) (4.2 g) を淡黄色アモルファスとして得た。

ここで得た化合物は、実施例 7 で取得した化合物と TLC、HPLC における挙動が一致した。

R<sub>f</sub> = 0.69 (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 1)、

HPLC : 保持時間 (7.8 分) (カラム : COSMOSIL 5C18-AR (ナカライテスク社製 ; 6.0 mm ID × 150 mm)、溶媒 : 5 mM リン酸二水素カリウム水溶液 / メタノール = 2 / 8、流速 : 1.0 ml / min、検出波長 254 nm、25℃)

## 〔実施例 14〕



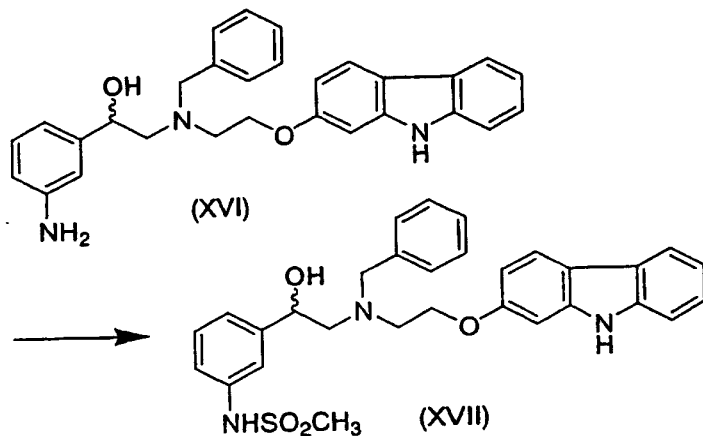
実施例 13 で得た化合物 (XV) (4.8 g) のメタノール (72 ml) 溶液に酸化白金 (24 mg、アルドリッチ社製) を加え、常圧の水素雰囲気下、室温で 4 時間攪拌した。触媒を濾過し、濾液を減圧下溶媒を留去し、化合物 (XVI) (4.5 g) を淡黄色アモルフラスとして取得した。

ここで得た化合物は、実施例 8 で取得した化合物と TLC、HPLC における挙動が一致した。

$R_f = 0.36$  (酢酸エチル :  $n$ -ヘキサン = 1 : 1)、

HPLC : 保持時間 (3.4 分) (カラム : COSMOSIL 5C18-AR (ナカライテスク社製 ; 6.0 mm ID  $\times$  150 mm)、溶媒 : 5 mM リン酸二水素カリウム水溶液 / メタノール = 2 / 8、流速 : 1.0 ml / min、検出波長 254 nm、25℃)

[実施例 15]



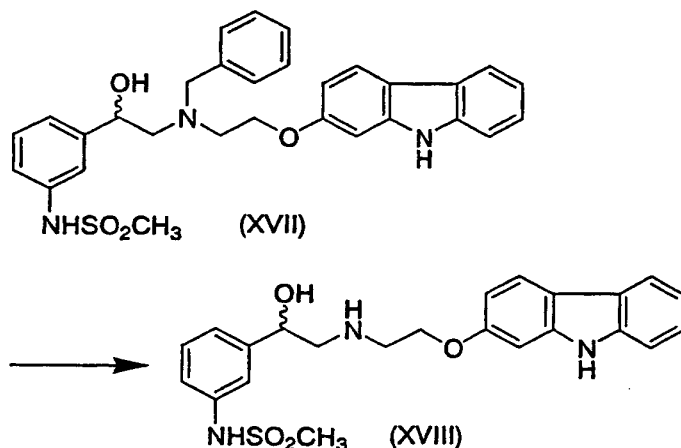
実施例 14 で得た化合物 (XVI) (9.0 g) のテトラヒドロフラン (90 ml) 溶液

にピリジン（14 ml、和光純薬社製）を加え、0℃に冷却した。次いでメタンスルホニルクロライド（1.8 ml、和光純薬社製）を15分かけて添加し、0℃で4時間撹拌した。反応液に酢酸エチル（230 ml）と1規定塩酸（230 ml）を加え、分液し、有機層を得た。有機層を水（230 ml）で2回、飽和重曹水（230 ml）、飽和食塩水（230 ml）で順次洗浄し、乾燥後、減圧下溶媒を留去し、化合物（XVII）（10.5 g）を微橙色アモルファスとして得た。

ここで得た化合物は、実施例9で取得した化合物とTLC、HPLCにおける挙動が一致した。

R<sub>f</sub> = 0.40（メチルエチルケトン：トルエン=1：2）、

HPLC：保持時間（3.1分）（カラム：COSMOSIL 5C18-AR（ナカライテスク社製；6.0 mm ID×150 mm）、溶媒：5 mMリン酸二水素カリウム水溶液／メタノール=2／8、流速：1.0 ml/min、検出波長 254 nm、25℃）  
[実施例16]



実施例15で得た化合物（XVII）（2.5 g）のエタノール（130 ml）溶液に10%パラジウム-炭素（125 mg、メルク社製）を加え、常圧の水素雰囲気下内温約70℃で4時間撹拌した。冷却後、テトラヒドロフラン（50 ml）を加え、室温で30分間撹拌後濾過し、残渣をテトラヒドロフラン（10 ml）で洗浄した後、濾液と洗液を合わせて減圧下溶媒留去し、淡黄色固形物として化合物（XVIII）（1.5 g）を取得した。

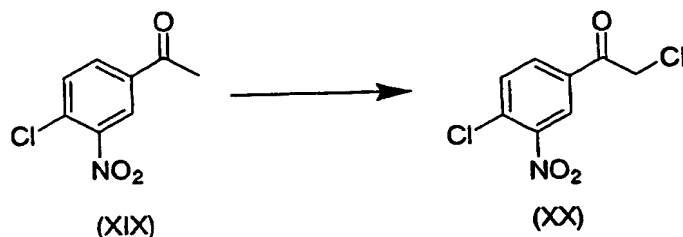
ここで取得した化合物は実施例10で取得した化合物とHPLCにおける挙動が一致した。

HPLC：保持時間（6.6分）（カラム：YMC-Pack Pro C18（ワイ



エムシー社製；4.6 mm ID×150 mm)、溶媒：20 mMリン酸ナトリウム緩衝液 (pH 2.9) / アセトニトリル = 70 / 30、流速：1.0 ml/min、検出波長 254 nm、25°C)

〔実施例 17〕



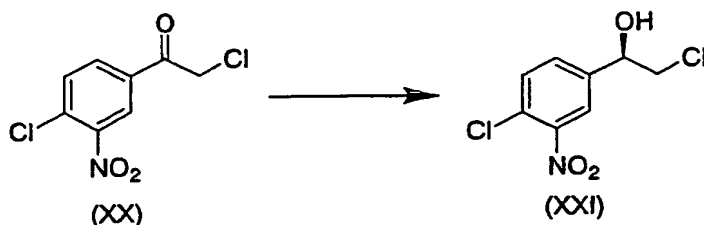
化合物 (XIX) (60.7 g、ランカスター社製) のジクロロメタン (300 ml) とメタノール (24.4 ml) の溶液に、氷冷下で塩化スルフリル (81.8 g、和光純薬社製) のジクロロメタン (120 ml) 溶液を40分間かけて滴下した。反応終了後、水 (215 ml) を加え、分液して有機層を取得した。有機層を水で洗浄し、乾燥後、減圧下溶媒を留去し、残留物として黄色固体を得た。この固体を乳鉢で細かく粉碎し、ついでジイソプロピルエーテル (60 ml) で30分間、懸濁攪拌し濾過後、さらにジイソプロピルエーテル (40 ml) で洗浄し、減圧乾燥することにより黄色固体として化合物 (XX) を得た。

R<sub>f</sub> = 0.50 (酢酸エチル：n-ヘキサン = 1 : 2)、

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 4.65 (2H, s)、7.73 (1H, d, J = 8.6)、8.11 (1H, dd, J = 8.3, 2.0)、8.45 (1H, d, J = 2.0)

HPLC : 保持時間 (5.6分) (カラム：WAKOSIL-II 3C18HG (和光純薬社製；4.6 mm ID×50 mm)、溶媒：20 mMリン酸二水素ナトリウム水溶液 (pH 2.9) / アセトニトリル = (0 min) 70 / 30 - (5 min) 10 / 90、その後 10 / 90 を保持、流速：1.0 ml/min、検出波長 233 nm、30°C)

〔実施例 18〕



実施例 17 で合成した化合物 (XX) (234 mg) をテトラヒドロフラン (0.5 ml) に溶解し、野依ら、(J. Am. Chem. Soc., 118 巻, 2521 ページ, 1996 年) により報告された方法に従い合成した [(S, S)-N-メタンスルホニル-1,2-ジフェニルエチレンジアミン] (p-シメン) ルテニウム錯体 (5.6 mg) を加えた。次いでギ酸/トリエチルアミン混合液 [ギ酸/トリエチルアミンコンプレックス 5:2, FLUKA 社製] (0.5 ml) を加え、室温で 19.5 時間攪拌した。

反応終了後、反応液に酢酸エチル (6 ml) と水 (2 ml) を加え激しく攪拌し分液した。有機層を 1.2 規定塩酸 (2 ml) で 3 回洗浄した後、飽和食塩水 (2 ml) で洗浄、乾燥した。減圧下に溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル:n-ヘキサン=1:4) で精製し、濃縮することにより化合物 (XXI) (153 mg) を得た。

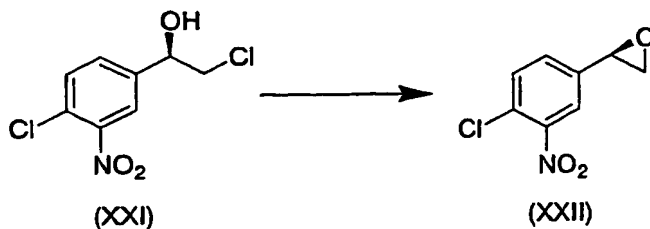
R<sub>f</sub> = 0.35 (酢酸エチル:n-ヘキサン=1:2)、

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.82 (1H, d, J=3.6)、3.65 (1H, d, J=11.6, 3.6)、3.75 (1H, dd, J=11.2, 7.9)、4.99 (1H, ddd, J=11.6, 7.9, 3.6)、7.57 (2H, s)、7.95 (1H, s)

HPLC: 保持時間 (4.9 分) (カラム: WAKOSIL-II 3C18HG (和光純薬社製; 4.6 mm ID×50 mm)、溶媒: 20 mM リン酸二水素ナトリウム水溶液 (pH 2.9) / アセトニトリル = (0 min) 70 / 30 - (5 min) 10 / 90、その後 10 / 90 を保持、流速: 1.0 ml/min、検出波長 233 nm、30℃)

HPLC: 保持時間 (R 体: 20.3 分) (カラム: CHIRALPAK AS (ダイセル社製; 4.6 mm ID×250 mm)、溶媒: n-ヘキサン/エタノール=90/10、流速: 0.5 ml/min、検出波長 254 nm、40℃) 尚、S 体の保持時間は 17.6 分であった。

[実施例 19]



実施例 18 で取得した化合物 (XXI) (153 mg) の 2-プロパノール (2.6 ml) 溶液に、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (1.48 ml) を加えた。室温で 30 分間攪拌後、氷水 (2.6 ml) を加えた。析出した白色固体を濾取し減圧下乾燥することにより、化合物 (XXII) (60.9 mg) を得た。

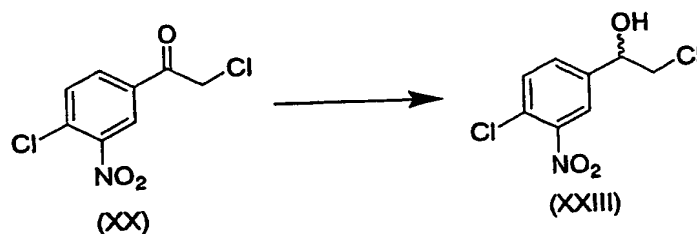
$R_f = 0.50$  (酢酸エチル :  $n$ -ヘキサン = 1 : 2)、

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 2.76 (1H, dd,  $J = 2.3, 2.6$ )、3.21 (1H, dd,  $J = 5.3, 4.0$ )、3.92 (1H, dd,  $J = 4.0, 2.3$ )、7.44 (1H, dd,  $J = 8.3, 2.0$ )、7.54 (1H, d,  $J = 8.2$ )、7.80 (1H, d,  $J = 2.0$ )

HPLC : 保持時間 (5.2 分) (カラム : WAKOSIL-II 3C18HG (和光純薬社製 ; 4.6 mm ID  $\times$  50 mm)、溶媒 : 20 mM リン酸二水素ナトリウム水溶液 (pH 2.9) / アセトニトリル = (0 min) 70 / 30 - (5 min) 10 / 90、その後 10 / 90 を保持、流速 : 1.0 ml/min、検出波長 233 nm、30°C)

HPLC : 保持時間 (R 体 : 13.1 分) (カラム : CHIRALPAK AD (ダイセル社製 ; 4.6 mm ID  $\times$  250 mm)、溶媒 :  $n$ -ヘキサン / エタノール = 90 / 10、流速 : 0.5 ml/min、検出波長 254 nm、40°C) 尚、S 体の保持時間は 14.2 分であった。

[実施例 20]



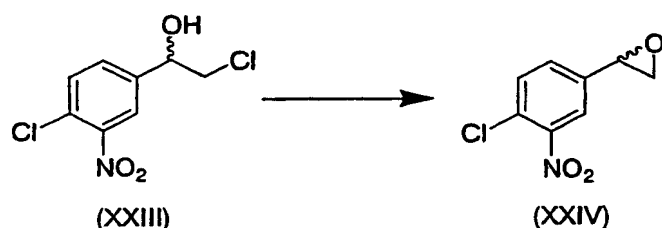
実施例 17 で合成した化合物 (XX) (697 mg) にメタノール (5 ml) 及び 1,4-ジオキサン (10 ml) を加えて溶解し、氷冷した。ついで水素化ホウ素ナトリウム (42 mg、ナカライテスク社製) を加え、外温 2°C で 20 分攪拌した。次いで、1 規定塩酸 (34 ml) を少量ずつ加え、さらに酢酸エチル (67 ml) を加えて分液し、有機層を得た。有機層を飽和重曹水 (34 ml) 及び飽和食塩水 (34 ml) で洗浄後乾燥し、減圧下溶媒を留去することにより、黄色油状物として化合物 (XXIII) を得た。

ここで得た化合物は、実施例 18 で取得した化合物と TLC、HPLC における挙動が

一致した。

R<sub>f</sub> = 0.35 (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 2)、

HPLC : 保持時間 (4.9分) (カラム : WAKOSIL-II 3C18HG (和光純薬社製 ; 4.6mm ID × 50mm)、溶媒 : 20mMリン酸二水素ナトリウム水溶液 (pH 2.9) / アセトニトリル = (0min) 70 / 30 - (5min) 10 / 90、その後 10 / 90 を保持、流速 : 1.0ml/min、検出波長 233nm、30℃)  
[実施例 21]

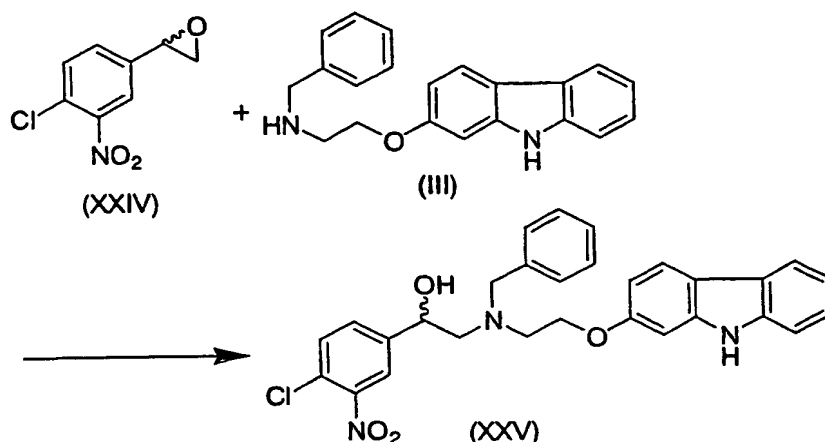


実施例 20 で取得した化合物 (XXIII) (668mg) のメタノール (10ml) 溶液に、1規定水酸化ナトリウム水溶液 (3ml) を加え、室温で2時間攪拌した。次いで、酢酸エチル (40ml)、飽和食塩水 (20ml) を加え、分液した。有機層を飽和食塩水 (20ml) で洗浄し、乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶出液 ; 酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 9) で精製することにより化合物 (XXIV) を淡黄色油状として得た。

ここで得た化合物は、実施例 19 で取得した化合物と TLC、HPLC における挙動が一致した。

R<sub>f</sub> = 0.50 (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 2)、

HPLC : 保持時間 (5.2分) (カラム : WAKOSIL-II 3C18HG (和光純薬社製 ; 4.6mm ID × 50mm)、溶媒 : 20mMリン酸二水素ナトリウム水溶液 (pH 2.9) / アセトニトリル = (0min) 70 / 30 - (5min) 10 / 90、その後 10 / 90 を保持、流速 : 1.0ml/min、検出波長 233nm、30℃)  
[実施例 22]



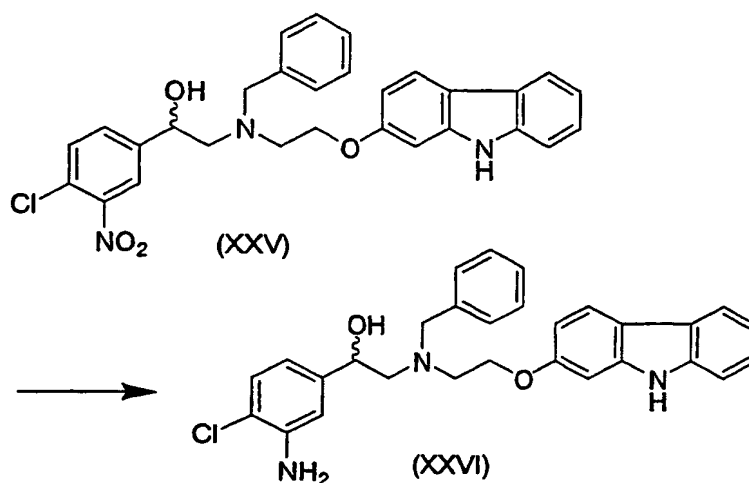
実施例 21 で取得した化合物 (XXIV) (11.7 g) と参考例で得た化合物 (III) (20.0 g) 及び 2-ブタノール (120 ml) の混合物を外温 110℃ で 20 時間加熱攪拌した。冷却後、減圧下溶媒を留去して得られる残留物にアセトニトリル (120 ml)、活性炭 [シラサギ A、武田薬品社製] (12.4 g) を加え、室温で 30 分攪拌した。不溶物を濾取した後、減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶出液; クロロホルム) で精製し、濃縮することにより化合物 (XXV) (22.3 g) を淡黄色アモルファスとして得た。

$R_f = 0.62$  (酢酸エチル: *n*-ヘキサン = 1:1)、

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ): 2.80 (1H, dd,  $J = 13.2, 6.9$ )、2.90 (1H, dd,  $J = 13.2, 5.9$ )、3.04 (2H, t,  $J = 5.6$ )、3.76 (1H, d,  $J = 13.9$ )、3.91 (1H, d,  $J = 13.9$ )、4.14 (2H, t,  $J = 5.6$ )、4.87–4.90 (1H, m)、6.79 (1H, dd,  $J = 8.6, 2.3$ )、6.99 (1H, d,  $J = 2.0$ )、7.16–7.22 (1H, m)、7.28 (5H, brs)、7.33–7.39 (1H, m)、7.50 (1H, d,  $J = 7.9$ )、7.68–7.75 (2H, m)、8.02–8.08 (3H, m)

HPLC: 保持時間 (6.6 分) (カラム: WAKOSIL-II 3C18HG (和光純薬社製; 4.6 mm ID × 50 mm)、溶媒: 20 mM リン酸二水素ナトリウム水溶液 (pH 2.9) / アセトニトリル = (0 min) 70 / 30 – (5 min) 10 / 90、その後 10 / 90 を保持、流速: 1.0 ml/min、検出波長 233 nm、30℃)

[実施例 23]



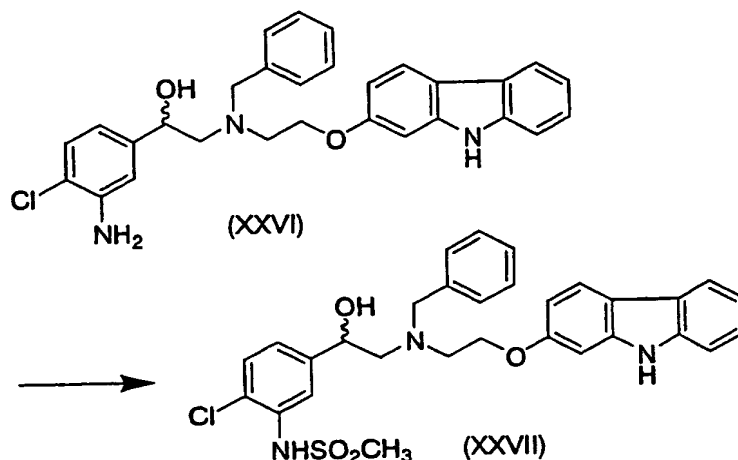
実施例 22 で得た化合物 (XXV) (4.5 g) のエタノール (70 ml) 溶液にビス (2, 4-ペンタンジオナト) 銅 (234 mg、東京化成社製) および水素化ホウ素ナトリウム (1.2 g、ナカライテスク社製) を加え、室温で 4 時間攪拌した。不溶物を濾過し、濾液を減圧下、溶媒留去した後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶出液; クロロホルム) で精製し、濃縮することにより化合物 (XXVI) (3.4 g) を淡黄色アモルファスとして取得した。

R<sub>f</sub> = 0.40 (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 1)、

Mass : 486 (MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 2.68 (1H, dd, J = 12.8, 10.2)、2.84 (1H, dd, J = 13.0, 3.4)、3.01 (1H, dt, J = 5.0, 14.2)、3.14 (1H, dt, J = 5.9, 14.2)、3.72 (1H, d, J = 13.5)、3.96 (2H, m)、4.11 (2H, m)、4.61 (1H, dd, J = 3.4, 10.0)、6.60 (1H, dd, J = 2.0, 8.2)、6.76 (1H, d, J = 2.0)、6.86 (2H, m)、7.14-7.37 (9H, m)、7.90-7.98 (3H, m)

HPLC : 保持時間 (6.4 分) (カラム : WAKOSIL-II 3C18AR (和光純薬社製; 4.6 mm ID × 50 mm)、溶媒 : 20 mM リン酸二水素ナトリウム水溶液 (pH 2.9) / アセトニトリル = (0 min) 70 / 30 - (5 min) 10 / 90、その後 10 / 90 を保持、流速 : 1.0 ml/min、検出波長 233 nm、25℃)  
[実施例 24]

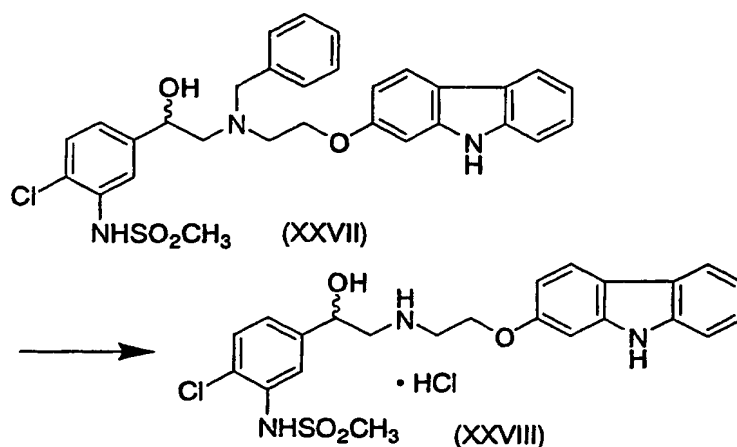


実施例23で取得した化合物(XXVI)(240mg)をテトラヒドロフラン(5ml)に溶解し、ピリジン(0.5ml、和光純薬社製)を加え、0℃に冷却した。次いでメタンスルホニルクロライド(0.104ml、和光純薬社製)を添加し、0℃で4時間撹拌した。反応液にクロロホルム(20ml)と1規定塩酸(20ml)を加え、分液し有機層を得た。有機層を乾燥後、減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液；クロロホルム)で精製することにより化合物(XXVII)(105mg)を淡黄色アモルファスとして取得した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 2.70 (1H, dd,  $J=10.2, 13.2$ )、2.93 (1H, dd,  $J=3.6, 13.2$ )、2.98 (3H, s)、3.02–3.07 (1H, m)、3.10–3.16 (1H, m)、3.74 (1H, d,  $J=13.5$ )、3.99 (1H, d,  $J=13.5$ )、4.08–4.16 (2H, m)、4.28 (1H, br.)、4.77 (1H, dd,  $J=3.6, 10.2$ )、6.84 (1H, dd,  $J=2.2, 8.5$ )、6.98 (1H, d,  $J=2.2$ )、7.12–7.42 (10H, m)、7.65 (1H, d,  $J=2.2$ )、7.93 (1H, d,  $J=8.5$ )、7.97 (1H, d,  $J=7.7$ )、8.15 (1H, brs)

HPLC : 保持時間(6.2分)(カラム:WAKOSIL-II 3C18AR(和光純薬社製; 4.6mm ID×50mm)、溶媒:20mMリン酸二水素ナトリウム水溶液(pH2.9)/アセトニトリル=(0min)70/30–(5min)10/90、その後10/90を保持、流速:1.0ml/min、検出波長 233nm、25℃)

[実施例25]



実施例 24 で取得した化合物 (XXVII) (55 mg) をテトラヒドロフラン (2 ml) とメタノール (2 ml) の混合溶媒に溶解し、2 規定塩酸 (0.1 ml) を加え、氷冷した。5%パラジウム-炭素 (被毒) (Palladium, sulfied, 5 wt. % (dry basis) on carbon) (10 mg、アルドリッチ社製) を加え、常圧の水素雰囲気下、氷冷で 24 時間攪拌した。室温にもどしメタノール (4 ml) を加え、析出物を溶解し触媒を濾別後、メタノール (2 ml) で 2 回洗浄し、減圧下に溶媒を留去した。残留物を減圧下に 40℃で乾燥することにより、化合物 (XXVIII) (49 mg) を白色固体として得た。

ここで取得した化合物が、公知 (特開平 9-249623 号公報) の方法に従い取得した化合物と一致することを、HPLC の保持時間が一致することにより確認した。

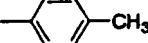
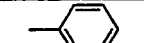
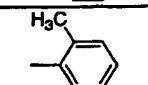
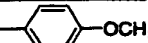


HPLC: 保持時間 (16.8 分) (カラム: YMC-pack Pro C18 AS 302 (ワイエムシー社製; 4.6 mm ID × 150 mm)、溶出液: 20 mM リン酸二水素ナトリウム水溶液 (pH 2.9) / アセトニトリル = (0 min) 80 / 20 - (20 min) 65 / 35、流速: 1.0 ml/min、検出波長 233 nm、40℃)

[実施例 26 ~ 31]

実施例 5 と同様に化合物 (VI) から化合物 (VII) を合成するに際して、実施例 5 で用いる [(S, S)-N-メタンスルホニル-1, 2-ジフェニルエチレンジアミン] (p-シメン) ルテニウム錯体の代わりに、表 1 に記載された各種の触媒などを用いて行った。具体的には、実施例 1 で取得した化合物 (VI) (200 mg) に対し、表 1 に記載の触媒、ギ酸 / トリエチルアミン錯体、溶媒を使用し、実施例 5 に準じて操作した。



表 1

実施例	触媒 RuCl[(S,S)-R <sup>4</sup> SO <sub>2</sub> -DPEN] (p-cymene)*		ギ酸/NEt <sub>3</sub> =5/2 [ml]	溶 媒		撹拌 温度 [°C]	撹拌 時間 [時間]	化合物 (VI) (%)	化合物 (VII) (%)
	置換基R <sup>4</sup>	[ミリモル]		種類	[ml]				
26		0.01	0.5	THF	0.5	5	26	0	90.5
27		0.01	0.5	THF	0.5	5	20	0	91.4
28		0.01	0.5	THF	0.5	5	26	3.3	83.7
29		0.01	0.5	THF	0.5	5	26	1.8	85.5
30		0.01	0.5	THF	0.5	5	26	0	87.7
31		0.01	0.5	THF	0.5	5	20	0	93.1

\* : クロロ-[(S, S)-N-R<sup>4</sup>SO<sub>2</sub>-1, 2-ジフェニルエチレンジアミン](p-シメン)ルテニウム錯体

表 1 に記載した時間における反応液の HPLC 分析により、化合物 (VI) と化合物 (VII) の面積相対%を測定した。光学純度はいずれも 80% ee 以上であった。

HPLC : 保持時間 (化合物 (VI) : 8.4 分、化合物 (VII) : 5.4 分) (カラム : COSMOSIL ODS-5 (ジエールサイエンス社製 ; 4.6 mm ID × 150 mm)、溶媒 : 50 mM リン酸二水素カリウム水溶液 / アセトニトリル = 6 / 4、流速 : 1.0 ml/min、検出波長 254 nm、25°C)

#### [実施例 32]

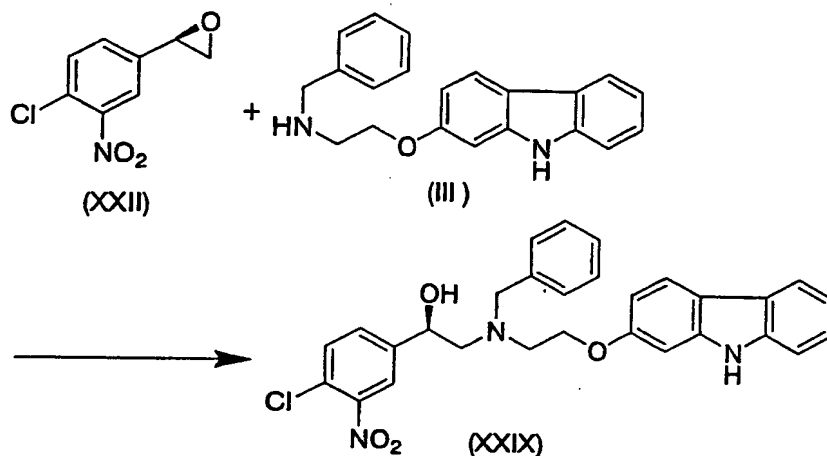
実施例 8 で得た化合物 (X) (10.0 g) のテトラヒドロフラン (50 ml) 溶液に炭酸水素ナトリウム (9.30 g、和光純薬社製) を加え、0°C に冷却した。次いでメタンスルホン酸無水物 (5.02 g、アルドリッチ社製) を内温が 5°C を超えないように添加し、0°C で 6 時間撹拌した。反応液に水 (150 ml) と酢酸エチル (100 ml) を加え、分液して得た有機層を飽和重曹水 (100 ml) で 3 回、飽和食塩水 (100 ml) で 1 回、順次洗浄した。

次に、生成した化合物 (XI) を単離することなく、この有機層にメタノール (83 ml) を加え、さらに 10% パラジウム-炭素 (50% 含水品) (0.94 g、エヌイーケムキャット社製) を加え、常圧の水素雰囲気下、内温約 40°C で 4 時間撹拌した。冷却後、テトラヒドロフラン (40 ml) を加え、室温で 30 分間撹拌後濾過し、残渣をテトラヒドロフラン (8 ml) で洗浄した後、濾液と洗液を合わせて減圧下溶媒留去し、淡黄色固形

物として化合物 (XII) (9.0 g) を取得した。

ここで得た化合物(XII)は、実施例 10 で取得した化合物(XII)と TLC、HPLC における挙動が一致し、同一化合物と確認された。

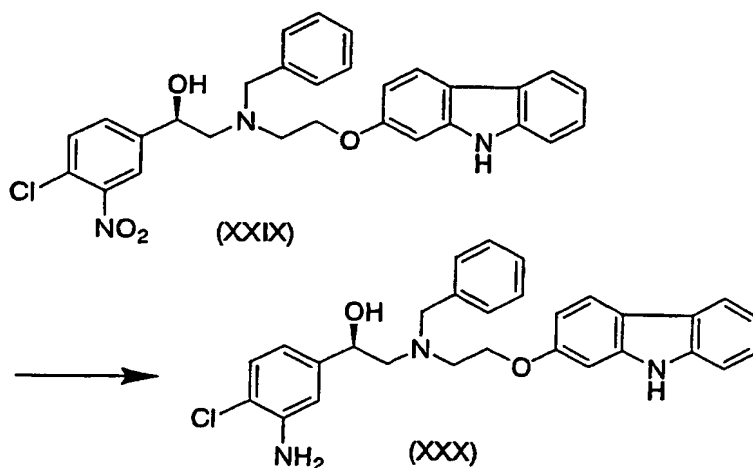
[実施例 33]



実施例 22 の化合物(XXIV)の代わりに、実施例 19 で取得した化合物(XXII)を用いて、実施例 22 と同様に操作することにより、化合物 (XXIX) を得た。

HPLC: 保持時間 (37.3 分) (カラム: CHIRALCEL AD (ダイセル化学社製; 4.6 mm ID × 250 mm)、溶出液: Hexane/EtOH = 20/80、流速: 0.5 ml/min、検出波長 233 nm、室温; 尚、S 体の保持時間は 43.3 分であった。)

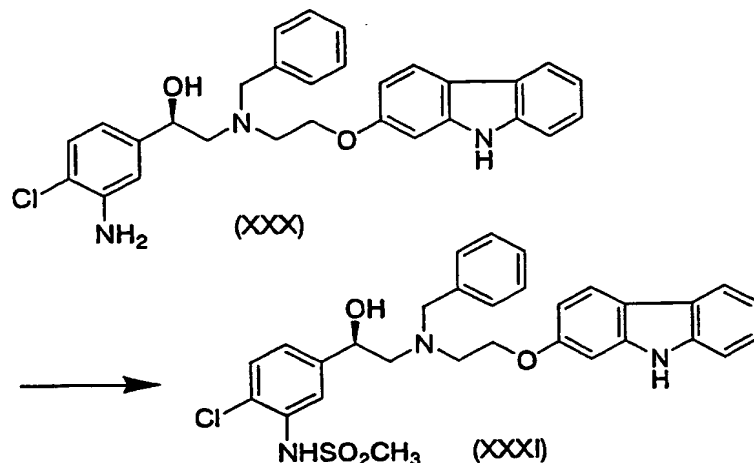
[実施例 34]



実施例 23 の化合物(XXV)の代わりに、実施例 33 で取得した化合物(XXIX)を用いて、実施例 23 と同様に操作することにより、化合物 (XXX) を得た。

HPLC : 保持時間 (42.4 分) (カラム: CHIRALCEL AD (ダイセル化学社製; 4.6 mm ID × 250 mm)、溶出液: Hexane/EtOH = 20/80、流速: 0.5 ml/min、検出波長 233 nm、室温; 尚、S 体の保持時間は 36.9 分であった。)

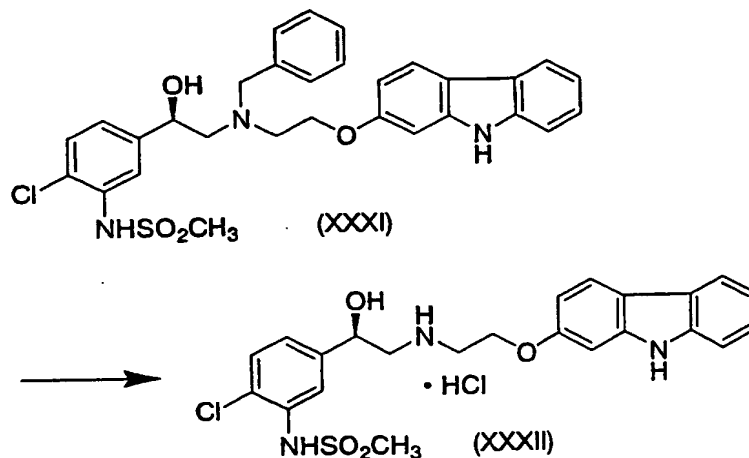
[実施例 35]



実施例 24 の化合物(XXVI)の代わりに、実施例 34 で取得した化合物(XXX)を用いて、実施例 24 と同様に操作することにより、化合物 (XXXI) を得た。

HPLC : 保持時間 (22.1 分) (カラム: CHIRALCEL AD (ダイセル化学社製; 4.6 mm ID × 250 mm)、溶出液: Hexane/EtOH = 20/80、流速: 0.5 ml/min、検出波長 233 nm、室温; 尚、S 体の保持時間は 27.4 分であった。)

[実施例 36]



実施例 25 の化合物(XXVII)の代わりに、実施例 35 で取得した化合物(XXXI)を用いて、実施例 25 と同様に操作することにより、化合物 (XXXII) を得た。

ここで取得した化合物が、公知 (特開平 9-249623 号公報) の方法に従って取得した化合物と一致することを、HPLC の保持時間が一致することにより確認した。

〔実施例 37〕

(R)-2-[N-[2-(6-ヒドロキシ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ)]エチル]アミノ-1-(3-メチルスルホニルアミノ)フェニルエタノール・塩酸塩の合成

工程 A: 2-メトキシ-6-ヒドロキシカルバゾールの合成

2-ニトロ-4-メトキシアニリン (16.8 g) を水 (30 ml) および濃塩酸 (160 ml) を加え、室温で 20 分攪拌後 70℃ で 75 分攪拌した。反応液を氷冷し、5℃ を越えないように亜硝酸ナトリウム (11.5 g) の水溶液 (30 ml) を滴下した。滴下後 10℃ に保ち 1 時間攪拌した。反応液をろ過し、ろ物を水 (50 ml) で洗浄した。ろ液を氷冷し、これに炭酸水素ナトリウム (123 g)、1,4-ベンゾキノン (12.3 g) を混合した水溶液 (120 ml) を 1 時間かけて滴下した。滴下後氷冷のまま 4 時間攪拌し反応液をろ過した。結晶を水洗後乾燥した。得られた結晶をメタノール (200 ml) と酢酸 (20 ml) に溶かし、これに 10% パラジウム/カーボン (1.0 g) を加え、水素雰囲気下室温で 3 時間攪拌した。反応液をろ過し、ろ物をメタノール (30 ml) で洗浄した。ろ液に氷冷下濃アンモニア水 (50 ml) を 5 分かけて滴下し、滴下後室温に戻して 12 時間攪拌した。反応液をろ過し、結晶を水洗後真空下に乾燥した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=3/1~0/1) で精製し標記化合物 (2.71 g) を得た。R<sub>f</sub>=0.38 (酢酸エチル:n-ヘキサン=1:1)、

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 3.82 (3H, s), 6.68 (1H, dd, J=2.2, 8.5), 6.77 (1H, dd, J=2.2, 8.5), 6.88 (1H, d, J=2.2), 7.20 (1H, d, J=8.5), 7.30 (1H, d, J=2.2), 7.83 (1H, d, J=8.5), 8.82 (1H, br), 10.73 (1H, br)

工程 B: 2-メトキシ-6-ベンジルオキシカルバゾールの合成

工程 A で合成した化合物 (3.90 g) をアセトン (90 ml) および DMF (6 ml) に溶かし、これに炭酸カリウム (10.1 g) およびベンジルブロミド (3.12 g) を

加え、室温で25時間撹拌した。ベンジルブロミド(1.56g)を加え、更に室温で24時間撹拌した。反応液に水(500ml)を加え、析出した結晶をろ取した。ろ物を水洗後、真空下に乾燥した。得られた粗生成物を酢酸エチル(40ml)に加え、10分撹拌後結晶をろ取した。結晶を真空下に乾燥することで標記化合物(3.28g)を得た。R<sub>f</sub>=0.66(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:1)、

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 3.83(3H, s), 5.16(2H, s), 6.73(1H, dd, J=2.2, 8.5), 6.92(1H, d, J=2.2), 6.99(1H, dd, J=2.5, 8.5), 7.30-7.43(4H, m), 7.50-7.52(2H, m), 7.67(1H, d, J=2.2), 7.92(1H, d, J=8.5), 10.90(1H, br).

#### 工程C: 2-ヒドロキシ-6-ベンジルオキシカルバゾールの合成

工程Bで取得した化合物(5.93g)をDMSO(110ml)に溶かし、これにシアン化ナトリウム(5.75g)を加え、170℃で7時間撹拌した。反応液に水(150ml)を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗後乾燥し、溶媒を減圧下に留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=1/1)で精製し標記化合物を2-メトキシ-6-ヒドロキシカルバゾールとの1:1混合物として(1.24g)得た。R<sub>f</sub>=0.69(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:1)、以下は2-ヒドロキシ-6-ベンジルオキシカルバゾールのスペクトルである。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): 5.15(2H, s), 6.59(1H, dd, J=2.2, 8.2), 6.76(1H, d, J=2.5), 6.95(1H, dd, J=2.5, 8.5), 7.26(1H, d, J=8.5), 7.32-7.43(3H, m), 7.49-7.52(2H, m), 7.60(1H, d, J=2.5), 7.80(1H, d, J=8.2), 9.35(1H, br), 10.72(1H, br)

#### 工程D: (R)-2-[N-[2-(6-ヒドロキシ-9H-カルバゾール-2-イルオキシ)]エチル]アミノ-1-(3-メチルスルホニルアミノ)フェニルエタノール・塩酸塩の合成

工程Cで取得した化合物を参考例に準じて合成して、2-(N-ベンジルアミノエトキシ)-6-ベンジルオキシ-9H-カルバゾールを得た。

実施例7において、化合物(III)の代わりに2-(N-ベンジルアミノエトキシ)-6-ベンジルオキシ-9H-カルバゾールを用いる以外は同様に反応させ、生成物をシリカ

ゲルカラムより精製し、化合物(IX)の6-ベンジルオキシ体を取得した。さらに、実施例8から実施例10に準じて合成し、標記化合物のフリー体を得た。標記化合物のフリー体にアルコール性0.5規定塩酸(3.9ml)を加えて濃縮し析出した結晶をろ取し、冷メタノールで洗浄後乾燥し標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) : 3.00 (3H, s), 3.05–3.53 (4H, m), 4.33–4.42 (2H, m), 5.02 (1H, d,  $J=9.9$ ), 6.27 (1H, br), 6.75 (1H, dd,  $J=2.2, 8.5$ ), 6.80 (1H, dd,  $J=2.2, 8.5$ ), 6.95 (1H, d,  $J=2.2$ ), 7.13–7.24 (3H, m), 7.31–7.39 (3H, m), 7.88 (1H, d,  $J=8.5$ ), 8.88 (1H, br), 8.99 (1H, br), 9.24 (1H, br), 9.86 (1H, br), 10.85 (1H, br)

〔実施例38〕

3'-ニトロアセトフェノン(2.00g)をメチル-*t*-ブチルエーテル(12.1ml)に懸濁させ、20℃でこれに塩化スルフリル(4.90g)を15分かけて滴下した。2時間攪拌後、沈殿してきた固体を濾別し、メチル-*t*-ブチルエーテルで洗浄した。減圧下乾燥することで目的とする2-クロロ-3'-ニトロアセトフェノン(1.62g; 67.0%)を得た。

〔実施例39〕

3'-ニトロアセトフェノン(2.00g)をテトラヒドロフラン(24.2ml)に溶解し、22℃でこれに塩化スルフリル(4.90g)を15分かけて滴下した。2時間攪拌後、反応液に水(150ml)を加え、1時間攪拌した。酢酸エチルを加え、分液後有機層を飽和重曹水/飽和食塩水混合溶媒で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧下に溶媒を留去した。残渣にジエチルエーテルを加え攪拌後析出した結晶を濾過し、減圧下乾燥することで目的とする2-クロロ-3'-ニトロアセトフェノン(1.41g; 58.3%)を得た。

〔実施例40〕

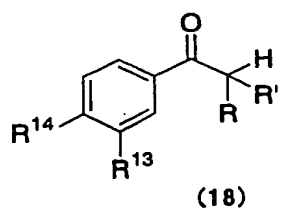
3'-ニトロアセトフェノン(2.00g)をジイソプロピルエーテル(12.1ml)に溶解し、22℃でこれに塩化スルフリル(6.70g)を一度に加え、6.5時間還流した。反応液を攪拌しながら室温まで放冷し、沈殿してきた固体を濾過し、ジイソプロピルエーテルで洗浄した。減圧下乾燥することで目的とする2-クロロ-3'-ニトロアセ

トフェノン (2.01 g ; 83.1%) を得た。

〔実施例 41〕

4'-クロロ-3'-ニトロアセトフェノン (2.00 g) をテトラヒドロフラン (20 ml) に溶かし、室温に保ちながら塩化スルフリル (4.04 g) を75分かけて滴下し、滴下後さらに105分攪拌した。反応後、水 (50 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、目的とする2-クロロ- (4'-クロロ-3'-ニトロ) アセトフェノン (1.60 g ; 68.2%) を得た。

〔実施例 42～47〕



アセトフェノン 誘導体	R <sup>13</sup>	R <sup>14</sup>
1	NO <sub>2</sub>	H
2	NO <sub>2</sub>	Cl
3	H	Br
4	H	H

一般式 (18) に記載のアセトフェノン 2.00 g を、表 2 に示す溶媒 (M はアセトフェノン誘導体に対するモル濃度を示す) に溶解あるいは懸濁させ、攪拌下これに表 2 に記載量の塩化スルフリルを一度に加えた。温度、反応時間は表 2 に記載の通り行った。

表 2

実施例	溶媒(M)	アセトフェノン 誘導体	SO <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (当量)	温度	時間(h)	収率(%)
42	MTBE(0.5)	1	3.0	室温	4.5	50.8
43	MTBE(1)	1	1.65	還流	7.0	70.1
44	IPE(1)	1	3.0	室温	3.0	77.8
45	DME(1)	1	1.65	室温	4.0	71.4
46	MTBE(1)	3	3.0	室温	1.0	50.3
47	MTBE(1)	4	1.1	室温	7.0	78.9

MTBE=メチル tert-ブチルエーテル、IPE=ジイソプロピルエーテル、DME=1, 2-ジメトキシエタン

〔比較例 1～3〕

表 3 に他の溶媒を用いて行った場合の比較例を示す。方法は実施例で示した方法に準じた。

表 3

比較例	溶媒(M)	アセトフェン誘導体	SO <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (当量)	温度	時間(h)	収率(%)
1	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (1)	1	3.0	室温	7.0	10 以下
2	toluene(1)	1	3.3	還流	7.0	10 以下
3	CH <sub>3</sub> OH(1)	1	3.0	室温	7.0	10 以下

本明細書で引用した全ての刊行物、特許及び特許出願をそのまま参考として本明細書にとり入れるものとする。

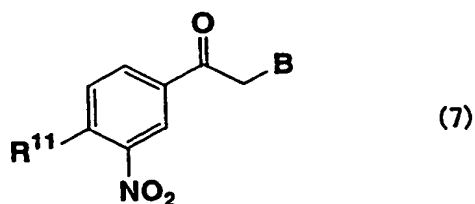
#### 産業上の利用可能性

本発明によれば、糖尿病、肥満、高脂血症等の治療および予防に有用な三環性アミノアルコール誘導体またはその塩の新規な製造法、およびその製造法において有用な中間体が提供される。

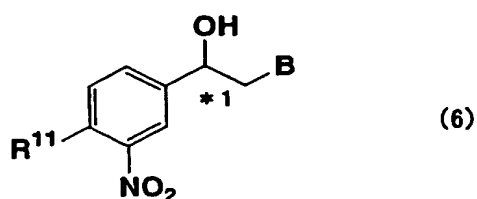


## 請求の範囲

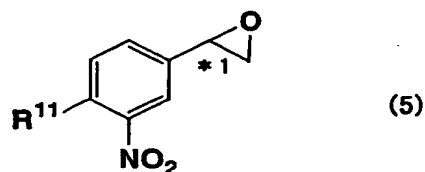
## 1. 一般式 (7)



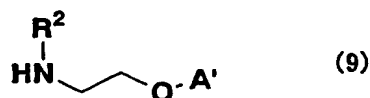
[式中、 $R^{11}$ は、水素原子、ハロゲン原子、または保護化された水酸基を示し、Bは、塩素原子または臭素原子を示す。] で表される化合物を還元して、一般式 (6)



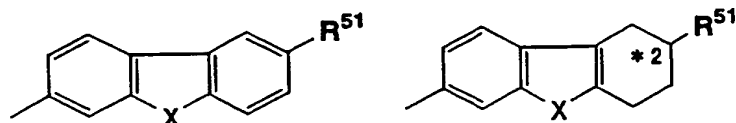
[式中、 $R^{11}$ およびBは、前記とそれぞれ同じ意味を有する。但し、\*1は不斉炭素原子を示す。] で表されるハロヒドリンを生成せしめ、該ハロヒドリンをアルカリ条件下で、一般式 (5)



[式中、 $R^{11}$ および\*1は、前記とそれぞれ同じ意味を有する。] で表されるエポキシ体となし、次いで該エポキシ体と一般式 (9)

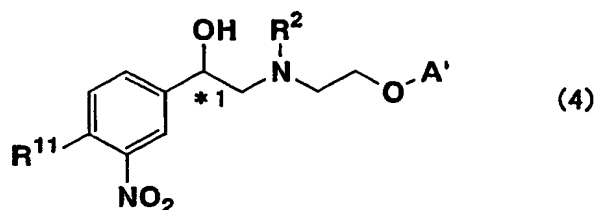


[式中、 $R^2$ は、アミノ基の保護基を示し、 $A'$ は、下記置換基

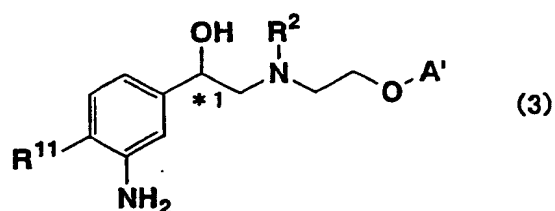


(式中、Xは、NH、OまたはSを示し、 $R^{51}$ は、水素原子、保護基で保護された水酸基、保護基で保護されたアミノ基またはアセチルアミノ基を示す。\*2は $R^{51}$ が水素原子でな

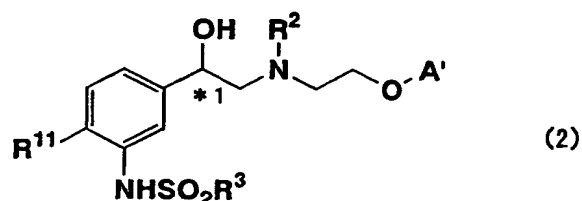
いときに不斉炭素原子を示す。)のいずれかを示す。]で表される化合物とを反応させ、一般式(4)



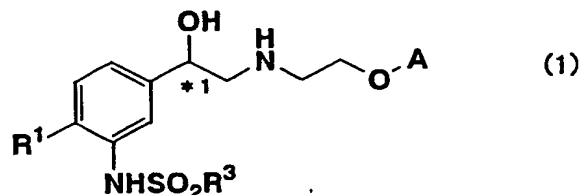
[式中、 $R^{11}$ 、 $R^2$ 、 $A'$  および\*1は、前記とそれぞれ同じ意味を有する。]で表されるアミノアルコールを生成せしめて、さらにニトロ基を還元して、一般式(3)



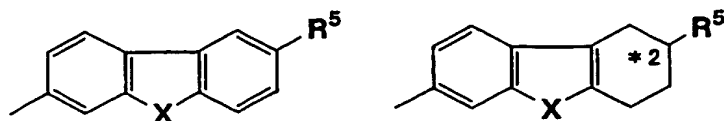
[式中、 $R^{11}$ 、 $R^2$ 、 $A'$  および\*1は、前記とそれぞれ同じ意味を有する。]で表されるアニリン誘導体を生成せしめて、該アニリン誘導体とスルホン化剤とを反応させて、一般式(2)



[式中、 $R^3$ は、低級アルキル基またはベンジル基を示し、 $R^{11}$ 、 $R^2$ 、 $A'$  および\*1は、前記とそれぞれ同じ意味を有する。]で表されるアミノアルコールを生成せしめて、さらに一括または段階的に保護基を脱保護することにより、一般式(1)

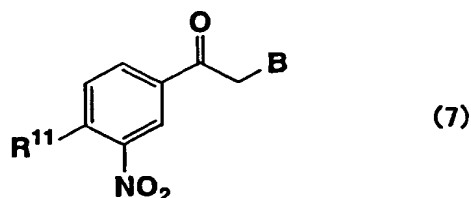


[式中、 $R^1$ は、水素原子、ハロゲン原子、または水酸基を示す。 $R^3$ および\*1は、前記とそれぞれ同じ意味を有する。 $A$ は下記置換基

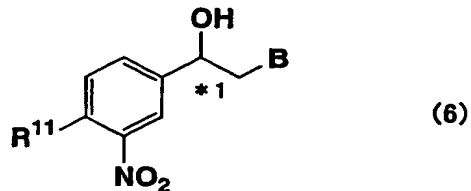


(式中、XはNH、OまたはSのいずれかを示し、 $R^5$ は、水素原子、水酸基、アミノ基またはアセチルアミノ基を示す。\*2は $R^5$ が水素原子でないときに不斉炭素原子を示す。)のいずれかを示す。]で表される化合物を生成せしめることを特徴とする、一般式(1)で表される化合物の製造方法。

## 2. 一般式(7)

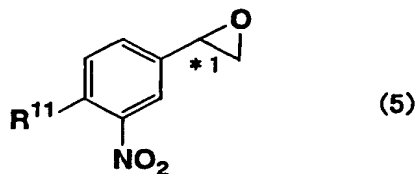


[式中、 $R^{11}$ は、水素原子、ハロゲン原子、または保護化された水酸基を示し、Bは、塩素原子または臭素原子を示す。]で表される化合物を不斉還元することを特徴とする、一般式(6)

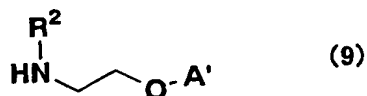


[式中、 $R^{11}$ およびBは、前記とそれぞれ同じ意味を有する。但し、\*1は不斉炭素原子を示す。]のハロヒドリンのいずれか一方の光学異性体の製造方法。

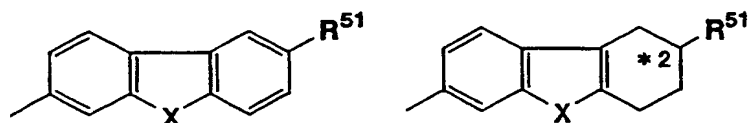
## 3. 一般式(5)



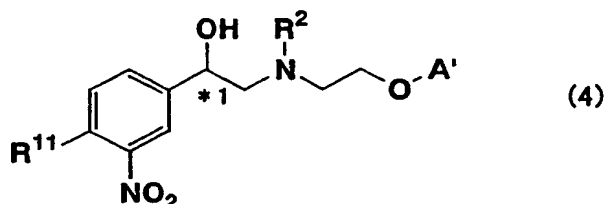
[式中、 $R^{11}$ は、水素原子、ハロゲン原子、または保護化された水酸基を示す。但し、\*1は不斉炭素原子を示す。]で表されるエポキシ体と一般式(9)



[式中、 $R^2$ は、アミノ基の保護基を示し、 $A'$ は、下記置換基

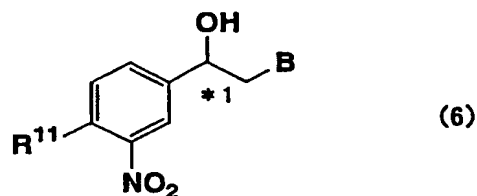


(式中、 $X$ は、 $NH$ 、 $O$ または $S$ を示し、 $R^{51}$ は、水素原子、保護基で保護された水酸基、保護基で保護されたアミノ基またはアセチルアミノ基を示す。 $*2$ は $R^{51}$ が水素原子でないときに不斉炭素原子を示す。)のいずれかを示す。]で表される化合物とを反応させ、一般式(4)



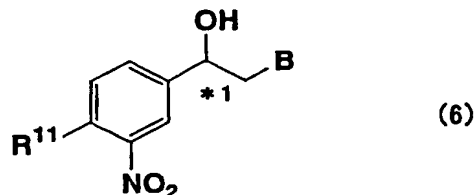
[式中、 $R^{11}$ 、 $R^2$ 、 $A'$ および $*1$ は、前記とそれぞれ同じ意味を有する。]で表される化合物を生成せしめることを特徴とする、一般式(4)で表される化合物の製造方法。

#### 4. 一般式(6)



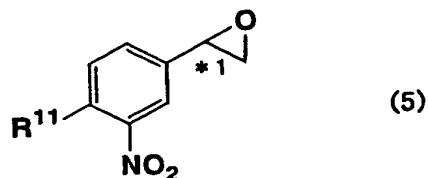
[式中、 $R^{11}$ は、ハロゲン原子、 $B$ は、塩素原子または臭素原子を示す。 $*1$ は不斉炭素原子を示す。]で表される化合物のいずれか一方の光学異性体。

#### 5. 一般式(6)



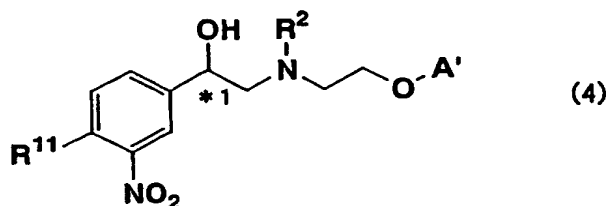
[式中、 $R^{11}$ は、水素原子または保護化された水酸基、 $B$ は、塩素原子を示す。但し、 $*1$ は不斉炭素原子を示す。]で表される化合物のいずれか一方の光学異性体。

#### 6. 一般式(5)

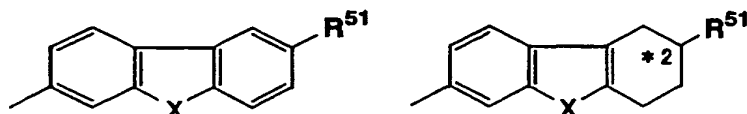


[式中、 $R^{11}$ は、ハロゲン原子を示す。但し、\*1は不斉炭素原子を示す。]で表される化合物のいずれか一方の光学異性体。

#### 7. 一般式(4)

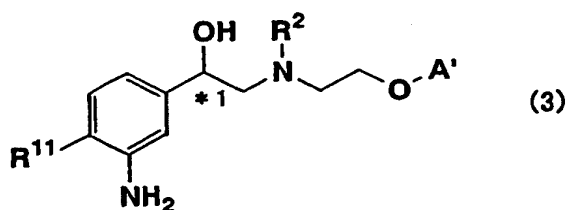


[式中、 $R^{11}$ は、水素原子、ハロゲン原子、または保護化された水酸基を示し、 $R^2$ は、アミノ基の保護基を示す。但し、\*1は不斉炭素原子を示す。 $A'$ は、下記置換基

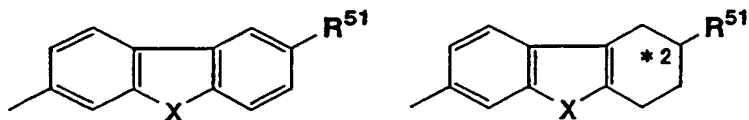


(式中、Xは、NH、OまたはSを示し、 $R^{51}$ は、水素原子、保護基で保護された水酸基、保護基で保護されたアミノ基またはアセチルアミノ基を示す。\*2は $R^{51}$ が水素原子でないときに不斉炭素原子を示す。)で表される化合物またはその塩。

#### 8. 一般式(3)



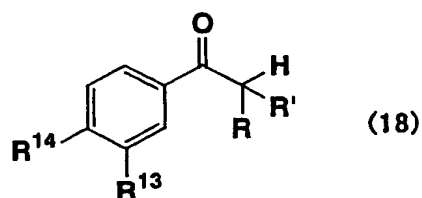
[式中、 $R^{11}$ は、水素原子、ハロゲン原子、または保護化された水酸基を示し、 $R^2$ は、アミノ基の保護基を示す。但し、\*1は不斉炭素原子を示す。 $A'$ は、下記置換基



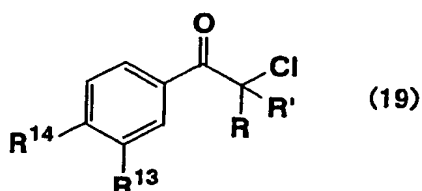
(式中、Xは、NH、OまたはSを示し、 $R^{51}$ は、水素原子、保護基で保護された水酸基、

保護基で保護されたアミノ基またはアセチルアミノ基を示す。\* 2は $R^{51}$ が水素原子でないときに不斉炭素原子を示す。] で表される化合物またはその塩。

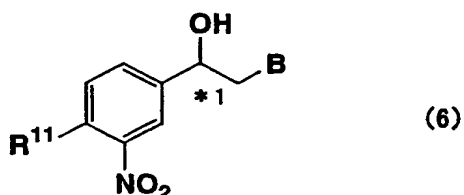
9. 一般式 (18)



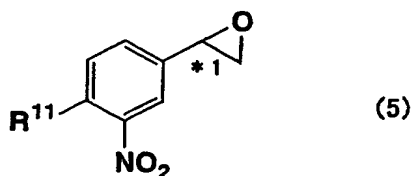
[式中、 $R^{14}$ は水素原子またはハロゲン原子を示し、 $R^{13}$ はニトロを示し、 $R$ 、 $R'$  は、それぞれ水素原子を示す。] で表される化合物をエーテル系溶媒中塩化スルフリルで塩素化し、一般式 (19)



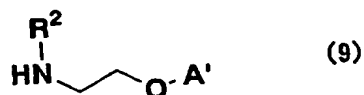
[式中、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R$ および $R'$  は、前記とそれぞれ同じ意味を有する。] で表される化合物を生成せしめ、該クロロ化合物を還元して、一般式 (6)



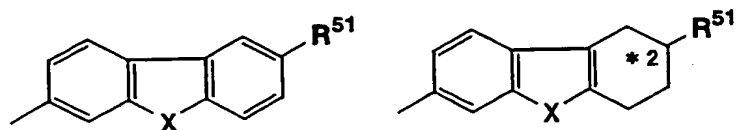
[式中、 $R^{11}$ は水素原子またはハロゲン原子を示し、 $B$ は、塩素原子を示す。但し、\* 1は不斉炭素原子を示す。] で表されるハロヒドリンを生成せしめ、該ハロヒドリンをアルカリ条件下で、一般式 (5)



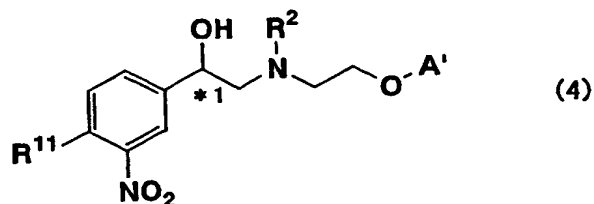
[式中、 $R^{11}$ および\* 1は、前記とそれぞれ同じ意味を有する。] で表されるエポキシ体となし、次いで該エポキシ体と一般式 (9)



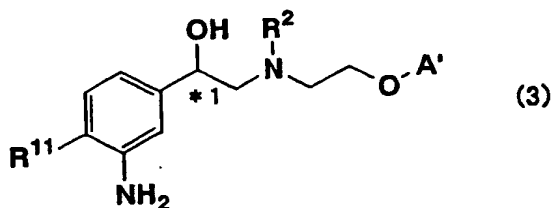
[式中、 $\text{R}^2$ は、アミノ基の保護基を示し、 $\text{A}'$ は、下記置換基



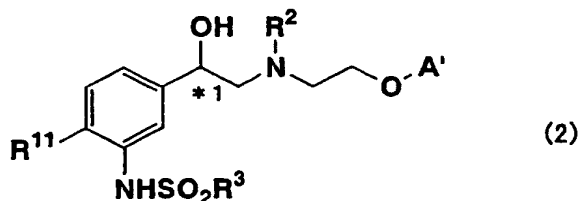
(式中、 $\text{X}$ は、 $\text{NH}$ 、 $\text{O}$ または $\text{S}$ を示し、 $\text{R}^{51}$ は、水素原子、保護基で保護された水酸基、保護基で保護されたアミノ基またはアセチルアミノ基を示す。 $*2$ は $\text{R}^{51}$ が水素原子でないときに不斉炭素原子を示す。)のいずれかを示す。]で表される化合物とを反応させ、一般式(4)



[式中、 $\text{R}^{11}$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{A}'$ および $*1$ は、前記とそれぞれ同じ意味を有する。]で表されるアミノアルコールを生成せしめて、さらにニトロ基を還元して、一般式(3)

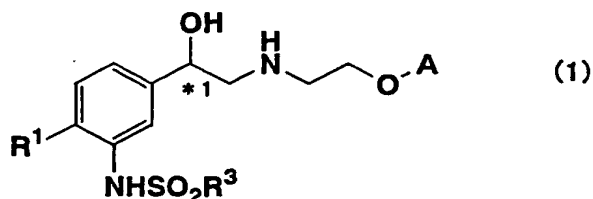


[式中、 $\text{R}^{11}$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{A}'$ および $*1$ は、前記とそれぞれ同じ意味を有する。]で表されるアニリン誘導体を生成せしめて、該アニリン誘導体とスルホン化剤とを反応させて、一般式(2)

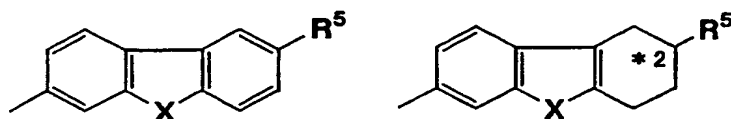


[式中、 $\text{R}^3$ は、低級アルキル基またはベンジル基を示し、 $\text{R}^{11}$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{A}'$ および $*1$ は、前記とそれぞれ同じ意味を有する。]で表されるアミノアルコールを生成せしめて、

さらに一括または段階的に保護基を脱保護することにより、一般式 (1)

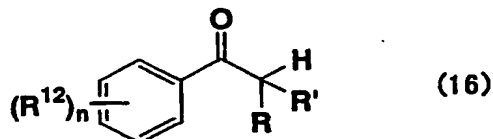


[式中、 $R^1$ は、水素原子またはハロゲン原子を示す。 $R^3$ および\*1は、前記とそれぞれ同じ意味を有する。Aは下記置換基

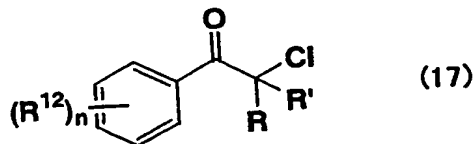


(式中、XはNH、OまたはSのいずれかを示し、 $R^5$ は、水素原子、水酸基、アミノ基またはアセチルアミノ基を示す。\*2は $R^5$ が水素原子でないときに不斉炭素原子を示す。)のいずれかを示す。]で表される化合物を生成せしめることを特徴とする、一般式 (1) で表される化合物の製造方法。

#### 10. 一般式 (16)



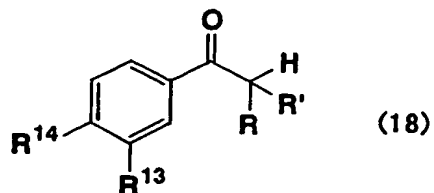
[式中、nは1～5を示す。 $R^{12}$ は、水素原子、ハロゲン原子、アシロキシ、アシルアミノ、 $NR^6SO_2R^3$ 、シアノ、トリフルオロメチルまたはニトロを示し、nが2以上の場合に、 $R^{12}$ はそれぞれ前記の置換基において同一または異なる置換基を示す。R、 $R'$ は、それぞれ同一か互いに異なってもよい水素原子、低級アルキルまたはアリールを示す。 $R^6$ は水素原子またはアミノ基の保護基を示し、 $R^3$ は低級アルキルまたはベンジルを示す。]で表される化合物をエーテル系溶媒中塩化スルフリルで塩素化することを特徴とする、一般式 (17)



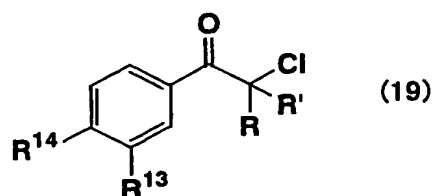
[式中、n、 $R^{12}$ 、Rおよび $R'$ は、前記とそれぞれ同じ意味を有する。]で表される $\alpha$ -クロロアセトフェノン誘導体の製造方法。



## 11. 一般式(18)



[式中、 $R^{14}$ は水素原子またはハロゲン原子を示し、 $R^{13}$ はニトロを示し、 $R$ 、 $R'$ は、それぞれ水素原子を示す。]で表される化合物をエーテル系溶媒中塩化スルフリルで塩素化することを特徴とする、一般式(19)



[式中、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R$ および $R'$ は、前記とそれぞれ同じ意味を有する。]で表される $\alpha$ -クロロアセトフェノン誘導体の製造方法。

12. 使用するエーテル系溶媒が、ジイソプロピルエーテルまたはメチルtert-ブチルエーテルである請求項10または請求項11に記載の方法。



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/JP00/05561

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
Int.Cl.<sup>7</sup> C07D209/88, C07D303/08, 301/26, 307/91, 333/76, C07C45/63, 49/80, 205/26 // C07M7:00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
Int.Cl.<sup>7</sup> C07D209/88, C07D303/08, 301/26, 307/91, 333/76, C07C45/63, 49/80, 205/26 // C07M7:00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CAPLUS, REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	WO, 99/01431, A1 (ASAHI KASEI KOGYO KABUSIKI KAISHA), 14 January, 1999 (14.01.99), & AU, 9880334, A & EP, 997458, A1 & NO, 996453, A	1-8 9-12
EX	WO, 00/58287, A1 (ASAHI KASEI KOGYO KABUSIKI KAISHA), 05 October, 2000 (05.10.00) (Family: none)	8
EA	WO, 00/35890, A1 (ASAHI KASEI KOGYO KABUSIKI KAISHA), 22 June, 2000 (22.06.00) (Family: none)	1
X	WO, 97/25311, A1 (ASAHI KASEI KOGYO KABUSIKI KAISHA), 17 July, 1997 (17.07.97), & JP, 9-249623, A & JP, 2000-239255, A & CA, 2242351, A & AU, 9711708, A & EP, 882707, A1 & CN, 1209119, A & NO, 9803197, A & US, 6037362, A	1-8
X	FR, 2515177, A (LABORATOIRE L.LAFON), 29 April, 1983 (29.04.83), p.6 (Family: none)	4

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:  
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance  
"E" earlier document but published on or after the international filing date  
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)  
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means  
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention  
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone  
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art  
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
19 October, 2000 (19.10.00)

Date of mailing of the international search report  
31 October, 2000 (31.10.00)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/05561

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP, 30030, A1 (CIBA-GEIGY A.-G.), 10 June, 1981 (10.06.81), especially, EX.2 & DD, 202692, A & FI, 8003732, A & GB, 2065645, A & CA, 1146575, A & DK, 8005164, A & NO, 8003653, A & AU, 8065033, A & ZA, 8007545, A & JP, 56-92844, A & ES, 497444, A & ES, 507980, A & ES, 507981, A & ES, 507982, A & ES, 507983, A	5
X	PASARIBU S.J. et al., "Synthesis of phenethanolamine derivatives with potential $\beta$ -adrenergic antagonistic activity", Aust. J. Chem., (1975), 28(5), pp.1023-30, especially, p.1028	6
X	EP, 73516, A1 (BASF A.-G.), 02 October, 1996 (02.10.96) & DE, 19511861, A & CA, 2172014, A & US, 5710341, A & CN, 1142483, A & JP, 8-277240, A	10,11
X	EP, 431943, A2 (MERK AND CO., INC.), 12 June, 1991 (12.06.91), especially, Ex.423 & CA, 2031633, A & FI, 9006045, A & NO, 9005306, A & AU, 9067873, A & CN, 1053613, A & ZA, 9009836, A & JP, 4-217960, A & US, 5206240, A & AU, 9463297, A & CN, 1110685, A & US, 5633247, A	10,11
X	CHEMICAL ABSTRACTS, VOL.54, column 13041, Par. b-f (RN=13425-36-0)	5

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/05561

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
  
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
  
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

The inventions of claims 1 and 9 relate to processes for the preparation of compounds represented by formula (1) in claim 1; those of claims 4 to 8 relate to intermediates to be used in the process set forth in claim 1; and those of claims 2 and 3 relate to processes for the preparation of the intermediates, while the inventions of claims 10 to 12 relate to processes which each correspond only to part of the steps constituting the process set forth in claim 8, and the objective compounds of the processes of claims 10 to 12 and the compounds used in the processes thereof are different from those as set forth in claims 1 to 9. Such being the case, the inventions of claims 10 to 12 are not considered as having a special technical feature in common with the inventions of claims 1 to 9.

As described above, this application contains two inventions, i.e., claims 1 to 9 and claims 10 to 12.

1. ☒ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
  
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
  
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
  
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☐

No protest accompanied the payment of additional search fees.



## 国際調査報告

国際出願番号 PCT/JPO0/05561

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07D209/88, C07D303/08, 301/26, 307/91, 333/76, C07C45/63, 49/80, 205/26 // C07M7:00

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07D209/88, C07D303/08, 301/26, 307/91, 333/76, C07C45/63, 49/80, 205/26, C07M7:00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

## 国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS, REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X A	WO, 99/01431, A1 (ASAHI KASEI KOGYO KABUSIKI KAISHA), 14. 1月. 1999 (14. 01. 99) & AU, 9880334, A&EP, 997458, A1 & NO, 996453, A	1-8 9-12
EX	WO, 00/58287, A1 (ASAHI KASEI KOGYO KABUSIKI KAISHA), 5. 10月. 2000 (05. 10. 00) (ファミリーなし)	8

☒ C欄の続きにも文献が列举されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

19. 10. 00

国際調査報告の発送日

31.10.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

富永 保

印

4P

9159

電話番号 03-3581-1101 内線 3490

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
PA	WO, 00/35890, A1 (ASAHI KASEI KOGYO KABUSIKI KAISHA), 22. 6月. 2000 (22. 06. 00) (ファミリーなし)	1
X	WO, 97/25311, A1 (ASAHI KASEI KOGYO KABUSIKI KAISHA), 17. 7月. 1997 (17. 07. 97) & JP, 9-249623, A&JP, 2000-239255, A &CA, 2242351, A&AU, 9711708, A&EP, 882707, A1&CN1209119, A&NO, 9803197, A&US, 6037362, A	1-8
X	FR, 2515177, A (LABORATOIRE L. LAFON), 29. 4月. 1983 (29. 04. 83), p. 6 (ファミリーなし)	4
X	EP, 30030, A1 (CIBA-GEIGY A.-G.), 10. 6月. 1981 (10. 06. 81), 特にEX.2&DD, 202692, A&FI, 8003732, A&GB, 2065645, A&CA, 1146575, A&DK, 8005164, A&NO, 8003653, A&AU, 8065033, A&ZA, 8007545, A&JP, 56-92844, A&ES, 497444, A&ES, 507980, A&ES, 507981, A&ES, 507982, A&ES, 507983, A	5
X	PASARIBU S.J. et al., "Synthesis of phenethanolamine derivatives with potential $\beta$ -adrenergic antagonistic activity", Aust. J. Chem., (1975), 28(5), p. 1023-30, 特にp. 1028	6
X	EP, 73516, A1 (BASF A.-G.), 2. 10月. 1996 (02. 10. 96) &DE, 19511861, A&CA, 2172014, A&US, 5710341, A&CN, 1142483, A&JP, 8-277240, A	10-12
X	EP, 431943, A2 (MERK AND CO., INC.), 12. 6月. 1991 (12. 06. 91), 特に、Ex.423&CA, 2031633, A&FI, 9006045, A&NO, 9005306, A&AU, 9067873, A&CN, 1053613, A&ZA, 9009836, A&JP, 4-217960, A&US, 5206240, A&AU, 9463297, A&CN, 1110685, A&US, 5633247, A	10-12
X	CHEMICAL ABSTRACTS, VOL. 54, 13041欄, b-f段 (RN=13425-36-0)	5



## 第 I 欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第 1 ページの 2 の続き)

法第 8 条第 3 項 (PCT 17 条 (2) (a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。  
つまり、
2. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であって PCT 規則 6.4(a) の第 2 文及び第 3 文の規定に従って記載されていない。

## 第 II 欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第 1 ページの 3 の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところこの国際調査機関は認めた。

請求の範囲 1, 9 に記載された発明は請求の範囲 1 に式 (1) として記載された化合物の製造方法、請求の範囲 4-8 に記載された発明は請求の範囲 1 に記載された製造方法に用いる中間体化合物、請求の範囲 2, 3 に記載された発明は上記中間体化合物の製造方法の発明である一方、請求の範囲 10-12 に記載された製造方法は請求の範囲 8 に記載された製造方法の一部の工程に過ぎず、目的化合物、製造方法に用いられる化合物はいずれも請求の範囲 1-9 に記載されたものとは異なるから、請求の範囲 10-12 に記載された発明が請求の範囲 1-9 に記載された発明と特別の技術的特徴を共有しているものとは認められない。  
したがって、本出願には請求の範囲 1-9 と同 10-12 の 2 の発明が存在する。

1. ☒ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。  
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。



4  
-  
5

4  
-  
5

